

Aus dem Institut für Medizinische Mikrobiologie
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Direktor: Prof. Dr. P. Klein

**Untersuchungen zur Antibakteriellen
Aktivität von Carbenicillin**

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von
UDO GOESCHEL
aus Kusel

Mainz 1972



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554409_0109

Aus dem Institut für Medizinische Mikrobiologie
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
Direktor: Prof. Dr. P. Klein

**Untersuchungen zur Antibakteriellen
Aktivität von Carbenicillin**

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von
UDO GOESCHEL
aus Kusel

Mainz 1972



Dekan: Prof.Dr.med.A. Mayet
Referent: Prof.Dr.med.R. Ringelmann
Korreferent: Prof.Dr.med.D. Höffler

Inhaltsverzeichnis

Seite

1. EINLEITUNG

Carbenicillin, Pharmakologie und Keimspektrum	1
Ziel der Arbeit	4

2. VERSUCHSPLAN

zu 2.1	Bereitstellen der Testkeime	5
zu 2.2	Überprüfen der im Routinebetrieb gestellten Keimdiagnose	5
zu 2.3	Durchführen des quantitativen Röhrenverdünnungstests	6
	2.3.a) Herstellen einer Verdünnungsreihe des Testantibiotikums	6
	2.3.b) Herstellen der Testkeimsuspension	7
	2.3.c) Versuchsablauf	8
	2.3.d) Ablesen der Versuchsergebnisse	9

3. Ergebnisse des in Mainz durchgeführten quantitativen Röhrenverdünnungstests

Resistenzverhalten von:

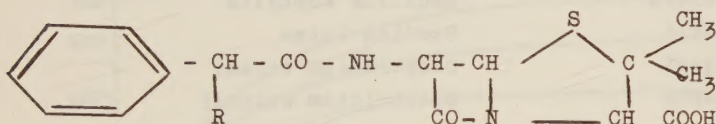
3.1	E.coli	11
3.2	Klebsiella	12
3.3	Citrobacter	13
3.4	Salmonella, Arizona, Hafnia, Serratia	14
3.5	Proteus mirabilis	16
3.6	Proteus morgani	17
3.7	Proteus rettgeri	18
3.8	Proteus vulgaris	19
3.9	Pseudomonas aeruginosa	20
3.10	Faecalstreptokokken	21

4.	<u>Vergleich der in den eigenen Versuchen gefundenen Hemmkonzentrationen mit den Ergebnissen anderer Autoren</u>	
	Zu Testkeim:	
4.1	E.coli	22
4.2	Klebsiella	25
4.3	Citrobacter	28
4.4	Salmonella, Serratia	30
4.5	Proteus mirabilis	32
4.6	Proteus morganii	35
4.7	Proteus rettgeri	38
4.8	Proteus vulgaris	41
4.9	Pseudomonas aeruginosa	44
4.10	Faecalstreptokokken	47
5.	<u>Vergleich Röhrchenverdünnungstest - Agardiffusionstest</u>	49
5.1	Zur Methodik des Blättchentests	49
5.2	Analyse des Vergleichs zwischen Röhrchenverdünnungstest u. Blättchentest	49
6.	<u>DISKUSSION</u>	
6.1	Zu den Ergebnissen des quantitativen Röhrchenverdünnungstests in Mainz	51
6.2	Zum Vergleich mit anderen Autoren	53
6.3	Zur Wertigkeit des Carbenicillin unter den Antibiotika	53
6.4	Vergleich Röhrchenverdünnungstest-Agardiffusionstest	56
7.	<u>ZUSAMMENFASSUNG</u>	57
8.	<u>LITERATURVERZEICHNIS</u>	58

EINLEITUNG

Carbenicillin (α -Carboxybenzylpenicillin), ein unter der Bezeichnung BRL 2064 in den Beecham-Research-Laboratories in England entwickeltes und unter dem Namen Anabactyl (Beecham) und neuerdings als Microcillin (Bayer) im Handel befindliches halbsynthetisches Penicillin, leitet sich wie das Ampicillin auch von der 6-Aminopenicillansäure ab:

Abb.1



R = H bei Benzylpenicillin

R = COOH bei Carbenicillin

R = NH_2 bei Ampicillin

Carbenicillin ist in seiner Wirkung auf Gram-negative und Gram-positive Keime dem Ampicillin sehr ähnlich, besitzt darüber hinaus noch Aktivität gegen *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus morganii*, *Proteus rettgeri* und *Proteus vulgaris*.

Anabactyl schließt insbesondere eine therapeutische Lücke bei der Behandlung von Pyozyaneusinfektionen, welche trotz Einführung der Präparate der Polymyxingruppe (Polymyxin B und Colistin) und des Gentamycins weiterhin bestand.

Da sich Carbenicillin von obengenannten Antibiotika bezüglich der toxischen Nebenwirkungen (Polymyxin B und Colistin zeigen nephro-, Gentamycin ototoxische Nebenwirkungen) äußerst positiv unterscheidet (die Toxizität entspricht ungefähr der des Penicillin G), und somit auch bei der Behandlung von Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion hervorragende Bedeutung erlangte, ist diesem Stoff mit Recht ein Platz unter den führenden Breitbandantibiotika eingeräumt worden.

Nach Knudsen et al. umfaßt das antibakterielle Spektrum von Anabactyl folgende Keime:

E. coli	Haemophilus influenzae
Klebsiella aerogenes	Staphylococcus aureus Oxford
Salmonella typhi	Staphylococcus aureus ¹⁾
Shigella flexneri	B-Streptococcus haemolyticus
Shigella samuri	Streptococcus faecalis
Pseudomonas pyocyanea	Streptococcus pneumoniae
Proteus mirabilis	Bacillus subtilis
Proteusmorganii	Sarcina lutea
Proteus rettgeri	Clostridium tetani
Proteus vulgaris	Clostridium welchii

Carbenicillin wird oral nicht resorbiert (Recovery im Urin unter 1 %) und muß parenteral verabreicht werden. (1, 6, 13, 14)

Bei den hohen Hemmkonzentrationen, die im quantitativen Röhrenverdünnungstest speziell für Pseudomonas aeruginosa gefunden wurden, erweist sich die intravenöse Applikation als die adäquate.

Über das Blutspiegelverhalten von Carbenicillin gibt Abb. 2 (Seite 3) Aufschluß.

1)

Penicillinase produzierender Stamm

Abb.2:

Zum Blutspiegelverhalten von Carbenicillin:

Carbenicillin-Konz.
(mcg/ml)

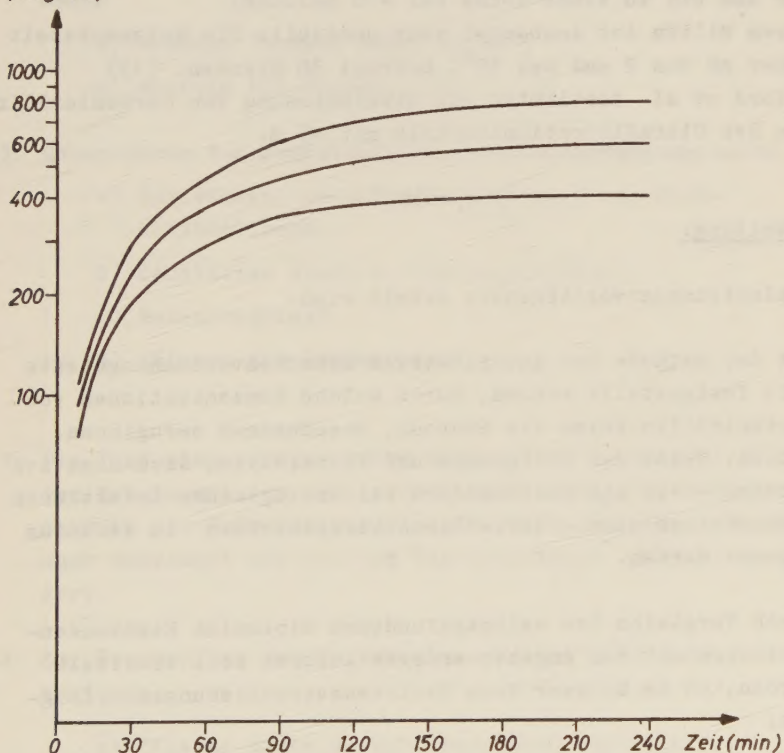


Abb.2 zeigt den Bereich des Serumspiegelverlaufs bei Patienten mit normaler Nierenfunktion nach Infusion von 30 g Carbenicillin in vier Stunden, wobei die mittlere Linie den nach Dost'schen Gleichungen vorausgesagten Mittelwert und die obere und untere Linie die Standardabweichung bedeuten (5).

Carbenicillin ist völlig wasserlöslich zu einer klaren Flüssigkeit mit einem pH zwischen 6,0 und 8,0.

Das Antibiotikum spaltet bei längerer Lagerung unter Bildung von CO_2 Benzylpenicillin ab und enthält auch in frischer Lösung bereits einen Anteil von 0,5 - 1 % an Benzylpenicillin. (1) Trotzdem sind nach Rolinson und Sutherland Carbenicillinlösungen ohne signifikanten Wirkungsverlust 24 Stunden bei Raumtemperatur und bis zu einer Woche bei 4°C haltbar.

In saurem Milieu ist Anabactyl sehr instabil: Die Halbwertszeit bei einer pH von 2 und bei 37°C beträgt 30 Minuten. (13)

Standiford et al. bestimmten die Eiweißbindung von Carbenicillin mittels der Ultrafiltrationstechnik mit 49 %.

Fragestellung:

Die Zielsetzungen vorliegender Arbeit sind:

1. Mit der Methode des quantitativen Röhrchenverdünnungstests soll festgestellt werden, durch welche Konzentrationen von Carbenicillin Keime wie Proteus, Pseudomonas aeruginosa, E.coli, Keime der Coligruppe und Klebsiellen, Gram-negative Erreger - wie sie insbesondere bei urologischen Infektionen nachzuweisen sind - sowie Faecalstreptokokken im Wachstum gehemmt werden.
2. Durch Vergleich der selbstgefundenen minimalen Hemmkonzentrationen mit den Angaben anderer Autoren soll ermittelt werden, ob im Mainzer Raum Resistenzverschiebungen erfolgten.
3. Es ist von Bedeutung herauszufinden, in welchem Maße die mittels des quantitativen Röhrchenverdünnungstests gefundenen Aussagen hinsichtlich bestehender Resistenz oder Sensibilität eines Erregers gegenüber Carbenicillin mit den Ergebnissen des Routineantibiogramms (Blättchentests) übereinstimmen.

2. VERSUCHSPLAN

- 2.1 Bereitstellen der zu untersuchenden Keime
(E.coli, Keime der Coligruppe, Proteus, Klebsiella, Pseudomonas, Faecalstreptokokken).
- 2.2 Überprüfen der im "Routinebetrieb" gestellten Keimdiagnosen
 - a) mittels "Kleine Bunte Reihe",
 - b) mittels API-System. (2)
- 2.3 Durchführen des quantitativen Röhrchenverdünnungstests.
 - a) Herstellen einer Verdünnungsreihe des Testantibiotikums.
 - b) Herstellen einer Testkeimsuspension.
 - c) Versuchsablauf.
 - d) Ablesen der Ergebnisse.

zu 2.1: Die Testkeime wurden in der Reihenfolge ihres Eintreffens vom Krankengut dem Routinebetrieb des Mikrobiologischen Instituts der Universitätsklinik Mainz entnommen, auf Schrägagar überimpft und bis zum Versuchsbeginn im Kühlraum gelagert.

zu 2.2: Zur Überprüfung der Keimdiagnose fanden zwei Verfahren Anwendung:

- a) "Kleine Bunte Reihe", bestehend aus Kligler, SIM-Urea und Simmons-Citrat (= Methode des Routinebetriebes).
- b) Erbrachte die Routinemethode unklare Ergebnisse, wurde die Keimdiagnose mittels des API-Systems von Analytab Products, New York, durchgeführt. Dieses

System, im Prinzip eine "Bunte Reihe" mit 20 Testreaktionen zur exakten Keimdiagnose, eignete sich insbesondere zur Aufteilung der Proteus- und Coliformen-Keime in ihre Untergruppen.

(Erläuterungen zum API-System siehe Literatur.)

zu 2.3.a: Herstellen einer Verdünnungsreihe des im Test gebrauchten Antibiotikum:

11 sterile, 100 ml fassende, Erlenmeyerkolben werden mit je 20 ml steriler Bakterien-Nährbouillon beschickt. Als Nährmedium für die Testkeime und auch als Lösungsmittel für das Antibiotikum findet "Oxoid Antibiotic Medium NR 3 - Code CM 287 - Assay Broth for use in the serial dilution assay of penicillin and other antibiotics" von "OXOID Limited (England)" Verwendung, das bei einem pH um 7,0 pro Liter Lösung

5,0 Gramm Peptone (Oxoid L 34)
1,5 Gramm Yeast Extract (Oxoid L 21)
1,5 Gramm Lab-Lemco Beef Extract
1,0 Gramm Dextrose
3,5 Gramm Sodium-chloride
3,58 Gramm Dipotassium hydrogen-phosphate und
1,32 Gramm Potassium dihydrogen-phosphate enthält.

In das erste Glas werden nochmals 20 ml Oxoid-Bouillon, welche ANABACTYL aus einer handelsüblichen 1,0-Gramm-Injektionsflasche (Charge NR G-200/2, Hersteller: Deutsche Beecham GmbH, Biberach a.d. Riß) in einer Konzentration von 4 mcg/ml enthält, eingebracht. Nach Durchmischen pipettiert man unter sterilen Bedingungen 20 ml Flüssigkeit von Glas 1 (ANABACTYL-Konzentration: 2,0 mcg/ml) in Glas 2, wodurch die Konzentration des Antibiotikum dort auf 1,0 mcg/ml sinkt.

Dieser Vorgang des Überpipettierens mit jeweils neuer, steriler Pipette wiederholt sich bis einschließlich zum elften Glas.

Man erhält auf diese Weise eine logarithmische Verdünnungsreihe mit Wirkstoffkonzentration von 2 mcg/ml in Glas 1, bis zu 1,95 mcg/ml in Glas 11.

zu 2.3.b: Herstellen der Testkeimsuspensionen:

Nach Überprüfen auf exakte Keimdiagnose werden die Bakterien auf Schrägagar überimpft und bis zum Resistenztest erneut im Kühlraum gelagert. Zum Versuch wird eine kleine Menge Bakterienmaterial mittels Platinöse vom Schrägagar genommen und mäanderartig auf einer Sandy-Platte verrieben. Die neuangelegte Kultur wird bei 37°C 24 Stunden bebrütet. Darauf entnimmt man der Platte mit den Testkeimen einen Klon Bakterien und bringt sie in ein mit 5ml steriler Oxoid-Nährbouillon gefülltes Reagenzglas.

Nach erneutem Bebrüten bei 37°C über 24 Stunden gibt man mit steriler Pasteur-Pipette einen Tropfen der über Nacht gewachsenen dichten Keimsuspension in ein neues Reagenzglas, das ebenfalls 5 ml steriles Oxoid-Nährmedium enthält.

Diese neuangelegte Kultur wird auch 24 Stunden bei 37°C im Brutschrank belassen, wodurch sich die Keimzahl bis zu einer Konzentration von etwa 10^7 ml vermehrt.

Die schließlich im Röhrchentest verwendeten Bakterien entnimmt man dieser letzten Kultur, da hier die Mikroorganismen durch zweimaliges Züchten in der gleichen, auch im Test selbst benutzten Nährbouillon besonders gut an das spätere Testmedium angeglichen wurden. Dies erlaubt später, eine eventuell zu beobachtende Bakterio-stase allein auf Antibiotikumwirkung zurückzuführen. Schlechter Allgemeinzustand der Keime als eine Folge der "Wachstumspause" im Kühlraum, oder schlechte Nahrungsbedingungen von Seiten des Testmediums, können somit als Grund verminderten Teilungsvermögens während der Testperiode ausgeschlossen werden.

Wie u.a. Acred und Knudsen, Rolinson und Sutherland sowie Naumann und Kempf zeigten, ist die ermittelte MIC im quantitativen Röhrchenverdünnungstest stark von der

Einsaatsdichte der Bakterien abhängig, indem die minimale Hemmkonzentration mit größerer Inokulationsdichte ansteigt. Deshalb wurde für alle Erreger-Spezies und für alle Stämme - in Übereinstimmung mit den Empfehlungen der WHO und dem Vorgehen anderer Autoren - eine Einsaat von $0,5 \times 10^4$ Keimen/ml des endgültigen Testmediums gewählt. (4, 9, 10, 16)

Die testfertige Bakteriensuspension erhält man folgedessen, indem 0,01 ml Flüssigkeit aus der letzten Kultur mit einem Keimgehalt von 10^7 /ml zu 10 ml Oxoid Medium NR 3 gegeben werden, was einer Verdünnung von 1 : 1000 entspricht und ein Inokulum mit 10^4 Bakterien/ml Nährbouillon ergibt.

zu 2.3.c: Versuchsablauf:

Zur Durchführung des quantitativen Röhrchenverdünnungstests werden für jeden zu prüfenden Keim 12 heißluftsterilisierte Kahröhrchen bereitgestellt.

Von NR 1-10 wird jedes Röhrchen mit 0,5ml Carbenicillinlösung aus dem seiner Nummer entsprechenden Kolben der bereits hergestellten Verdünnungsreihe beschickt. In Röhrchen 11, das im Versuch als sterile Kontrolle dient, werden 1,0 ml Flüssigkeit aus Glas 11 gegeben. Röhrchen NR 12 bleibt vorerst leer.

Jetzt kommen zu der Anabactyl-Verdünnungsreihe in die Kahröhrchen 1-10 je 0,5ml der Suspension des zu testenden Keimes mit einer Konzentration von 10^4 Bakterien/ml Nährmedium.

Röhrchen 12 - es soll als Wuchskontrolle fungieren - wird mit 1,0 ml Keimsuspension beschickt.

Das Ergebnis ist eine Verdünnungsreihe, die in 12 Kahröhrchen je 1 ml endgültiges Testmedium enthält.

Der Inhalt der einzelnen Röhrchen setzt sich folgendermaßen zusammen:

Röhrchen-NR	Keimzahl	ANABACTYL	Nährmedium
1	$0,5 \times 10^4$	1000 mcg	zu 1 ml
2	$0,5 \times 10^4$	500 mcg	zu 1 ml
3	$0,5 \times 10^4$	250 mcg	zu 1 ml
4	$0,5 \times 10^4$	125 mcg	zu 1 ml
5	$0,5 \times 10^4$	62,50 "	zu 1 ml
6	$0,5 \times 10^4$	31,25 "	zu 1 ml
7	$0,5 \times 10^4$	15,625"	zu 1 ml
8	$0,5 \times 10^4$	7,8125 mcg	zu 1 ml
9	$0,5 \times 10^4$	3,90625 "	zu 1 ml
10	$0,5 \times 10^4$	1,953125 "	zu 1 ml
11	Null	1,953125 "	zu 1 ml
12	$1,0 \times 10^4$	Null	zu 1 ml

Die auf obengenannte Art beschickten Röhrchen werden 24 Stunden bei 37 C bebrütet.

zu 2.3.d: Ablesen des Versuchsergebnisses:

Die minimale Hemmkonzentration (MIC) ergibt sich als bakteriostatischer 24-h-Hemmwert mit derjenigen ANABACTYL-Konzentration in mcg/ml, die das letzte Kahnr hrchen, welches noch keine makroskopisch sichtbare Trübung zeigt, enthält.

Von den makroskopisch klaren Röhrchen und von der Wuchskontrolle werden auf Sandy-Platten Subkulturen angelegt. Nach Bebrüten gibt uns die Nummer der letzten sterilen Subkultur das Röhrchen mit total bakterizid wirkender ANABACTYL-Konzentration an, und die Platte mit im Vergleich zur Wuchskontrollensubkultur stark reduziertem Keimwachstum die Nummer des Röhrchens mit partiell wirkender ANABACTYL-Konzentration.

3. Ergebnisse:

Die antibakterielle Aktivität von Carbenicillin in den eigenen Versuchen.

Erläuterung zur Art der Ergebnisdarstellung:

Im Folgenden wird die antibakterielle Aktivität von Carbenicillin in Form von Übersichtstabellen dargestellt; wobei aus den Spalten unter den einzelnen ANABACTYL-Konzentrationen der Verdünnungsreihe (= Zeile 1) die Zahl der jeweils von dieser Konzentration im Wachstum beeinflussten Bakterienstämme als MIC (= Zeile 2), partielle (= Zeile 3) und totale Bakterizidie (Zeile 4) zu ersehen ist (jeweils Tabelle a).

In einer zweiten Tabelle kommt das Resistenzverhalten der Keime unter Berücksichtigung der Möglichkeit zur Darstellung, daß unter einer Therapie mit höheren ANABACTYL-Konzentrationen mit toxischen Nebenwirkungen für den Patienten gerechnet werden muß.

Höffler teilte hinsichtlich zu erwartender Nebenwirkungen die Serumspiegel verschiedener Antibiotika in ein System mit 3 Gefährdungsstufen ein. (6)

Im Bereich 0 sind toxische Nebenwirkungen so gut wie ausgeschlossen.

Im Bereich 1 sind toxische Wirkungen wenig wahrscheinlich, aber möglich.

Im Bereich 2 : Mit toxischen Wirkungen muß gerechnet werden.

Für Carbenicillin gelten folgende Spiegelwerte:

Stufe 0: 100 - 200 mcg/ml Serum

Stufe 1: 300 - 500 mcg/ml Serum

Stufe 2: 600 - 900 mcg/ml Serum, wobei die jeweils erstgenannte Zahl den effektiven, die zweite den maximalen Serumspiegel unter der Infusion von Carbenicillin angibt.

In der Übersichtstabelle werden die Einzelergebnisse vier Resistenzbereichen untergeordnet. Dabei gelten Keime mit einer MIC von über 250 mcg/ml (in Übereinstimmung mit den Ansichten von Naumann) als Carbenicillin-resistent (jeweils Tab. b).

3.1 Verhalten von 108 E.coli im quantitativen Röhrenverdünnungstest gegen Carbenicillin:

Tab. (1a): (108 E.coli) gegliedert nach Anabactylverdünnungsreihe sowie minimaler Hemmkonzentration (MIC), partieller und totaler Bakterizidie.

Tabelle 1a

Anabactyl-Konzentrat. in mcg/ml	über 1000	1000	500	250	125	62,5	31,25	15,6	7,8	3,9	1,95	unter 1,95	Gesamtzahl
MIC (Anzahl)	28	3	2	5	1	3	2	21	31	9	3	-	108
partielle Bakteriz.	31	2	5	2	2	8	13	29	12	3	1	-	108
totale Bakteriz.	35	4	2	3	12	12	25	11	3	1	-	-	108

Von 108 getesteten Stämmen E.coli wurden 69 bei Konzentrationen zwischen 1,95mcg/ml und 62,5 mcg Anabactyl /ml mit einem Schwerpunkt bei 7,8 und 15,6 mcg/ml gehemmt.

Ein Keim zeigt sich bei 125 mcg/ml und 5 Keime sind bei 250mcg/ml sensibel. Eine MIC von 500 mcg/ml haben 2, eine von 1000mcg/ml haben 3 Keime. 28 Stämme zeigen selbst bei der höchsten im Test verwandten Antibiotikumkonzentration makroskopisch keine Beeinträchtigung ihres Wachstums und haben eine MIC von über 1000 mcg/ml.

Tabelle 1b

Testergebnisse (MIC) für 108 E.coli, unterteilt in vier Resistenzbereiche.

Anabactyl-Konzentrat. in mcg/ml	Anabactyl-sensibel			Anabactyl-resistent			Insgesamt
	1,95-62,5	125-250	zusammen	500-1000	über 1000	zusammen	
C(Anz.)	69	6	75	5	28	33	108

3.2 Resistenzverhalten von 19 Klebsiellen:

Tab. (2a): (19 Klebsiellen) gegliedert nach Anabactylverdünnungsreihe sowie minimaler Hemmkonzentration (MIC), partieller und totaler Bakterizidie.

Tabelle 2a

Anabactyl-Konzentrat. in mcg/ml	über 1000	1000	500	250	125	62,5	31,25	15,6	7,8	3,9	1,95	unter 1,95	Gesamt- zahl
MIC (Anzahl)	3	3	6	1	2	1	2	1	-	-	-	-	19
partielle Bakteriz.	6	6	3	1	2	1	-	-	-	-	-	-	19
totale Bakteriz.	11	4	3	1	-	-	-	-	-	-	-	-	10

Die Hemmwerte für Klebsiella liegen bei 12 von 19 Stämmen über 250 mcg/ml, ansonsten zwischen 15,6 und 250 mcg/ml.

Tabelle 2b

Testergebnisse (MIC) für 19 Klebsiellen, unterteilt in vier Resistenzbereiche.

	Anabactyl-sensibel			Anabactyl-resistent			Insgesamt
Anabactyl-Konzentrat. in mcg/ml	1,95-62,5	unter 250	zusammen	unter 1000	über 1000	zusammen	
MIC (Anzahl)	4	3	7	9	3	12	19

3.3 Resistenzverhalten von 15 Citrobacter:

Tab. (3a): (15 Citrobacter) gegliedert nach Anabactylverdünnungsreihe sowie minimaler Hemmkonzentration (MIC), partieller und totaler Bakterizidie.

Tabelle 3a

Anabactyl-Konzentrat. in mcg/ml	über 1000	1000	500	250	125	62,5	31,25	15,6	7,8	3,9	1,95	unter 1,95	Gesamt- zahl
MIC (Anzahl)	6	1	3	1	1	2	1	-	-	-	-	-	15
partielle Bakteriz.	7	3	3	1	1	-	-	-	-	-	-	-	15
totale Bakteriz.	10	3	1	1	-	-	-	-	-	-	-	-	15

Citrobacter muß als sehr unempfindlich gegen Anabactyl gelten, da über die Hälfte der getesteten Keime erst durch Werte über 250 mcg/ml gehemmt werden. Die übrigen MIC sind mit 31,25 bis 250 mcg/ml ebenfalls recht hoch.

Tabelle 3b

Testergebnisse (MIC) für 15 Citrobacter, unterteilt in vier Resistenzbereiche.

	Anabactyl-sensibel			Anabactyl-resistent			Ins- ge- samt
Anabactyl-Konzentrat. in mcg/ml	1,95-62,5	unter 250	zusammen	unter 1000	über 1000	zusammen	
MIC (Anzahl)	3	2	5	4	6	10	15

3.4 Tab. (4a): (2 Salmonella, 3 Arizona, 2 Hafnia, 2 Serratia) gegliedert nach Anabactylverdünnungsreihe sowie minimaler Hemmkonzentration (MIC), partieller und totaler Bakterizidie.

Tabelle 4a

(Salmonella)

Anabactyl-Konzentrat. in mcg/ml	über 1000	1000	500	250	125	62,5	31,25	15,6	7,8	3,9	1,95	unter 1,95	Gesamt- zahl
MIC (Anzahl)	-	-	-	-	-	-	-	1	-	1	-	-	2
partielle Bakteriz.	-	-	-	-	-	-	1	-	1	-	-	-	2
totale Bakteriz.	-	-	-	-	-	-	1	1	-	-	-	-	2

(Arizona)

Anabactyl-Konzentrat. in mcg/ml	über 1000	1000	500	250	125	62,5	31,25	15,6	7,8	3,9	1,95	unter 1,95	Gesamt- zahl
MIC (Anzahl)	1	1	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	3
partielle Bakteriz.	2	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3
totale Bakteriz.	2	1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3

(Hafnia)

Anabactyl-Konzentrat. in mcg/ml	über 1000	1000	500	250	125	62,5	31,25	15,6	7,8	3,9	1,95	unter 1,95	Gesamt- zahl
MIC (Anzahl)	-	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	2
partielle Bakteriz.	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	2
totale Bakteriz.	-	-	-	-	1	1	-	-	-	-	-	-	2

(Serratia)

Anabactyl-Konzentrat. in mcg/ml	über 1000	1000	500	250	125	62,5	31,25	15,6	7,8	3,9	1,95	unter 1,95	Gesamt- zahl
MIC (Anzahl)	-	-	-	-	-	-	1	1	-	-	-	-	2
partielle Bakteriz.	-	-	-	-	-	1	1	-	-	-	-	-	2
totale Bakteriz.	-	-	-	-	-	2	-	-	-	-	-	-	2

Zwei Keime der Salmonellagruppe erwiesen sich im quantitativen Röhrchenverdünnungstest als empfindlich bei Konzentrationen von 15,6 und 3,9 mcg/ml.

Von 3 Arizona liegen 2 bei über 1000 mcg/ml, einer bei 250.

2 Hafnia werden jeweils durch 31,25 mcg/ml gehemmt.

2 Serratia liegen mit ihrer MIC bei 15,6 beziehungsweise bei 31,25 mcg/ml.

3.5 Übersichtstabelle für das Verhalten von 54 *Proteus mirabilis* im Resistenztest:

Tab. (5a): (54 *Proteus mirabilis*) gegliedert nach Anabactylverdünnungsreihe sowie minimaler Hemmkonzentration (MIC), partieller und totaler Bakterizidie.

Tabelle 5a

Anabactyl-Konzentrat. in mcg/ml	über 1000	1000	500	250	125	62,5	31,25	15,6	7,8	3,9	1,95	unter 1,95	Gesamt Zahl
MIC (Anzahl)	-	-	-	1	2	3	2	-	-	3	6	37	54
partielle Bakteriz.	-	-	2	2	1	1	2	2	12	24	8	-	4
totale Bakteriz.	1	1	2	-	2	2	2	14	21	9	-	-	4

Wie Tabelle 5 zeigt, verhält sich *Proteus mirabilis* sehr sensibel gegenüber Carbenicillin. In den eigenen Untersuchungen werden von 54 Stämmen schon 37 - was 68,5 % ausmacht - durch Anabactyl-Konzentrationen im Wachstum behindert, die unter 1,95 mcg/ml liegen. 6 Keime weisen 1,95 mcg/ml, 3 : 3,9 mcg/ml, 2 : 31,25 mcg/ml und 3 : 62,5 mcg/ml als minimale Hemmkonzentration auf. Bei 125mcg/ml sind es zwei, bei 250 mcg/ml nur ein Keim. Es war aufgrund der Ergebnisse des quantitativen Röhrenverdünnungstests kein Stamm mit einer MIC von über 250 und somit als resistent gegen das Antibiotikum zu bewerten.

Tabelle 5b

Testergebnisse (MIC) für 54 *Proteus mirabilis*, unterteilt in vier Resistenzbereiche.

	Anabactyl-sensibel			Anabactyl-resistent			Insgesamt
Anabactyl-Konzentrat. in mcg/ml	1,95-62,5	unter 250	zusammen	unter 1000	über 1000	zusammen	
MIC (Anzahl)	51	3	54	-	-	-	54

3.6 Resistenzverhalten von 19 *Proteus morganii*:

Tab. (6a): (19 *Proteus morganii*) gegliedert nach Anabactylverdünnungsreihe sowie minimaler Hemmkonzentration (MIC), partieller und totaler Bakterizidie.

Tabelle 6a

Anabactyl-Konzentrat. in mcg/ml	über 1000	1000	500	250	125	62,5	31,25	15,6	7,8	3,9	1,95	unter 1,95	Ge- samt- zahl
MIC (Anzahl)	-	-	-	-	1	-	1	1	4	4	8	-	19
partielle Bakteriz.	-	-	-	1	-	1	1	5	4	5	2	-	19
totale Bakteriz.	-	-	1	-	-	1	6	2	8	1	-	-	19

In Tabelle 6 ist das Verhalten von 19 *Proteus morganii* dargestellt. 84,2 % (= 16 Keime) sind schon bei Werten zwischen 1,95 mcg/ml und 7,8 mcg/ml sensibel; bei 15,6 mcg/ml, 31,25mcg/ml und 125 mcg/ml ist es je ein Stamm.

Tabelle 6b

Testergebnisse (MIC) für 19 *Proteus morganii*, unterteilt in vier Resistenzbereiche.

	Anabactyl-sensibel			Anabactyl-resistent			Ins- gesamt
Anabactyl-Konzentrat. in mcg/ml	1,95-62,5	unter 250	zusammen	unter 1000	über 1000	zusam.	
(Anzahl)	18	1	19	0	0	0	19

3.7 Wirksamkeit von Carbenicillin gegen 12 *Proteus rettgeri*:

Tab. (7a): (12 *Proteus rettgeri*) gegliedert nach Anabactyl-verdünnungsreihe sowie minimaler Hemmkonzentration (MIC), partieller und totaler Bakterizidie.

Tabelle 7a

Anabactyl-Konzentrat. in mcg/ml	über 1000	1000	500	250	125	62,5	31,25	15,6	7,8	3,9	1,95	unter 1,95	Ge- samt- zahl
MIC (Anzahl)	-	-	2	-	1	-	-	2	1	4	2	-	12
partielle Bakteriz.	-	1	1	1	-	-	1	2	3	3	-	-	12
totale Bakteriz.	1	1	1	-	-	2	2	3	1	1	-	-	12

Im Vergleich mit *Proteus morganii* erweist sich *Proteus rettgeri* widerstandskräftiger gegen Anabactyl. Von 12 Keimen wird keiner unter 1,95 mcg/ml gehemmt. In 75 % der Fälle liegt die MIC zwischen 15,6 mcg/ml und 1,95 mcg/ml. Einmal wird ein Wert von 125 mcg/ml, zweimal ein Wert von 500 mcg/ml festgestellt.

Tabelle 7b

Testergebnisse (MIC) für 12 *Proteus rettgeri*, unterteilt in vier Resistenzbereiche.

	Anabactyl-sensibel			Anabactyl-resistent			Ins- gesamt
Anabactyl-Konzentrat. in mcg/ml	1,95-62,5	unter 250	zusammen	unter 1000	über 1000	zusammen	
MIC (Anzahl)	9	1	10	2	-	2	12

3.8 Antibakterielle Aktivität von Anabactyl gegen 12 *Proteus vulgaris*:

Tab. (8a): (12 *Proteus vulgaris*) gegliedert nach Anabactylverdünnungsreihe sowie minimaler Hemmkonzentration (MIC), partieller und totaler Bakterizidie.

Tabelle 8a

Anabactyl-Konzentrat. in mcg/ml	über 1000	1000	500	250	125	62,5	31,25	15,6	7,8	3,9	1,95	unter 1,95	Gesamt- zahl
MIC (Anzahl)	1	-	1	2	-	4	2	2	-	-	-	-	12
partielle Bakteriz.	1	1	2	1	4	1	1	1	-	-	-	-	12
totale Bakteriz.	3	1	4	1	2	-	1	-	-	-	-	-	12

Im Gegensatz zu den übrigen Keimen der *Proteus*-Gruppe, ist *Proteus vulgaris* nach eigenen Untersuchungen als viel unempfindlicher gegen Anabactyl anzusehen. Die 12 getesteten Keime verteilen sich auf folgende MIC-Bereiche: 10 bis 250 mcg/ml, 2 über 250 mcg/ml.

Tabelle 8b

Testergebnisse (MIC) für 12 *Proteus vulgaris*, unterteilt in vier Resistenzbereiche.

Anabactyl-Konzentrat. in mcg/ml	Anabactyl-sensibel			Anabactyl-resistent			Insgesamt
	1,95-62,5	unter 250	zusammen	unter 1000	über 1000	zusammen	
MIC (Anzahl)	8	2	10	1	1	2	12

3.9 Resistenzverhalten von 102 *Pseudomonas aeruginosa*:

Tab. (9a): (102 *Pseudomonas aeruginosa*) gegliedert nach Anabactylverdünnungsreihe sowie minimaler Hemmkonzentration (MIC), partieller und totaler Bakterizidie.

Tabelle 9a

Anabactyl-Konzentrat. in mcg/ml	über 1000	1000	500	250	125	62,5	31,25	15,6	7,8	3,9	1,95	unter 1,95	Gesamt zahl
MIC (Anzahl)	9	3	5	37	47	1	-	-	-	-	-	-	102
partielle Bakteriz.	12	17	52	21	-	-	-	-	-	-	-	-	102
totale Bakteriz.	26	46	30	-	-	-	-	-	-	-	-	-	102

Besonders interessant ist die Resistenzlage von *Pseudomonas pyocyanea* gegen Carbenicillin. Es wurden 102 Stämme untersucht und dabei für 47 eine MIC von 125 mcg/ml, für 37 eine solche von 250 mcg/ml ermittelt.

Der überwiegende Teil der im Test verwandten *Pyocyaneus* erwies sich damit als therapiesensibel, wenn auch erst bei diesen relativ hohen Konzentrationen das Antibiotikum wachstumshemmend wirkte.

17 Keime müssen mit Hemmwerten von 500 mcg/ml und darüber als therapieresistent angesehen werden, wobei in 9 Fällen sogar 1000 mcg/ml überschritten werden.

Tabelle 9b

Testergebnisse (MIC) für 102 *Pseudomonas aeruginosa*, unterteilt in vier Resistenzbereiche.

	Anabactyl-sensibel			Anabactyl-resistent			Ins- gesamt
Anabactyl-Konzentrat. in mcg/ml	1,95-62,5	unter 250	zusammen	unter 1000	über 1000	zusammen	
MIC (Anzahl)	1	84	85	8	9	17	102

3.10. Aktivität gegen 103 Faecalstreptokokken:

Tab. (10a): (103 Faecalstreptokokken) gegliedert nach Anabactylverdünnungsreihe sowie minimaler Hemmkonzentration (MIC), partieller und totaler Bakterizidie.

Tabelle 10a

Anabactyl-Konzentrat. in mcg/ml	über 1000	1000	500	250	125	62,5	31,25	15,6	7,8	3,9	1,95	unter 1,95	Gesamt- zahl
MIC (Anzahl)	-	1	5	3	11	52	30	1	-	-	-	-	103
partielle Bakteriz.	1	2	6	6	27	49	12	-	-	-	-	-	103
totale Bakteriz.	6	3	17	16	40	19	2	-	-	-	-	-	103

In einem Kollektiv von 103 Faecalstreptokokken sind 2 Hemmungsmaxima ersichtlich: 31,25 mcg/ml mit 30 und 62,5 mcg/ml mit 52 Stämmen. Auf 125 mcg/ml kommen 11, auf 250 mcg/ml 3 Keime. 6 Keime sind mit Konzentrationen von 500 und 1000 mcg/ml sehr unempfindlich.

Tabelle 10b

Testergebnisse (MIC) für 103 Faecalstreptokokken, unterteilt in vier Resistenzbereiche.

Anabactyl-Konzentrat. in mcg/ml	Anabactyl-sensibel			Anabactyl-resistent			Insgesamt
	1,95-62,5	unter 250	zusammen	unter 1000	über 1000	zusammen	
MIC (Anzahl)	83	14	97	6	-	6	103

4. Vergleich der in eigenen Versuchen gefundenen Hemmkonzentrationen mit den Ergebnissen anderer Autoren.

Es werden die Testresultate als MIC von

Naumann, P., Institut für Medizinische Mikrobiologie und Virologie der Universität Düsseldorf, (10)

Neussel, H., Institut für Medizinische Mikrobiologie Essen, (1)

Rolinson, G.N., Beecham-Research-Laboratories, Betchworth, Surrey, England, (16)

Standiford, H.C., Department of Medicine, University of Washington, (17)

tabellarisch dargestellt und in Übersichtsdiagrammen den in Mainz gefundenen Resistenzwerten vergleichend zugeordnet.

4.1 E.coli: Testergebnisse verschiedener Autoren: Tab. 11

Autor	n = Zahl der getesteten Stämme											
Naumann	50	über 400	400	200	100	50	25	12,5	6,25	3,12	1,56	mcg/ml
		13	-	1	-	-	1	9	16	8	2	MIC
Neussel	30	über 400	400	200	100	50	25	12,5	6,25	3,12	1,56	mcg/ml
		6	-	-	-	-	4	10	8	1	1	MIC
Rolinson	181	über 250	250	125	50	25	12,5	5,0	2,5	1,25	mcg/ml	
			19	-	5	4	4	25	53	59	12	MIC
Standiford	21	über 200	200	100	50	25	12,5	5,0	2,5	1,0	mcg/ml	
			1	-	-	-	1	4	11	4	-	MIC

Zeile 1: Verdünnungsstufen der Testreihe in mcg/ml

Zeile 2: Anzahl der MIC-Werte der bei entsprechenden Konzentrationen gehemmten Keime

Naumann findet bei 36 von 50 Keimen eine minimale Hemmkonzentration von 1,56 bis 25 mcg/ml, mit einem Gipfel von 16 E.coli bei 6,25 mcg/ml. Es waren 72 % der Keime mit einer MIC von 25 mcg/ml und darunter im Untersuchungsmaterial des Autors. Ein Stamm wird bei 200 mcg/ml, 13 Stämme (26 %) werden erst durch Konzentrationen von über 400 mcg/ml gehemmt.

Neussel testete 30 Stämme E.coli und fand bei 24 eine MIC zwischen 1,56 und 25 mcg/ml. 5 Keime (20 %) waren mit über 400 mcg/ml hochresistent.

Das größte Kollektiv an E.coli bearbeiteten Rolinson und Sutherland. Bei ihnen haben 153 (84,8 %) von 181 getesteten Keimen eine MIC zwischen 1,25 und 25 mcg/ml, wobei auf 2,5mcg/ml 59 und auf 5,0 mcg/ml 53 Keime fallen. 4 Stämme sind bei 50 und 5 Stämme bei 125 mcg/ml empfindlich. 10,5 % (19 Keime) zeigen erst bei Konzentrationen über 250 mcg/ml Wachstums hemmung.

Dagegen beurteilt Standiford Colistämme als wesentlich sensibler: 95,23 % seiner 21 Testkeime liegen unter 25 mcg/ml und nur ein einziger Keim über 200 mcg/ml.

Aus Diagramm 1 ist ersichtlich, daß E.coli von Naumann und Neussel als etwa gleichermaßen Carbenicillin-empfindlich beurteilt wird.

Standiford und Rolinson finden die niedrigsten MIC-Werte.

In den eigenen Untersuchungen erweist sich E.coli als am meisten Anabactyl-resistent.

Tabelle 12: Autorenvergleich

	Naumann	Neussel	Rolinson	Standiford	eigene Untersuchungen
1	50	30	181	21	108
2	26 %	20 %	10,5 %	4,76 %	33,5 %
3	12,58	11,6	9,97	7	29,8
4					7,1

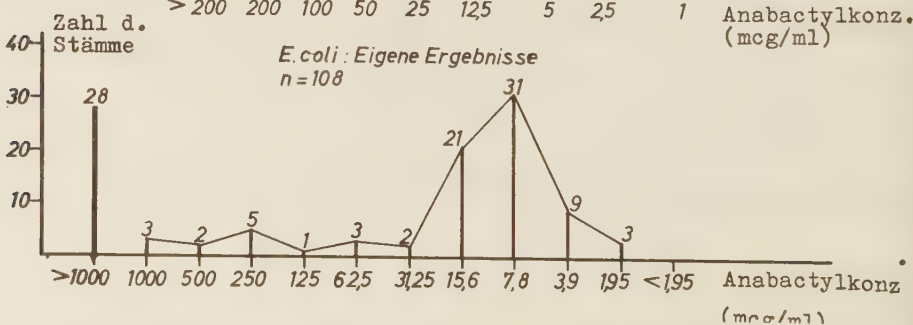
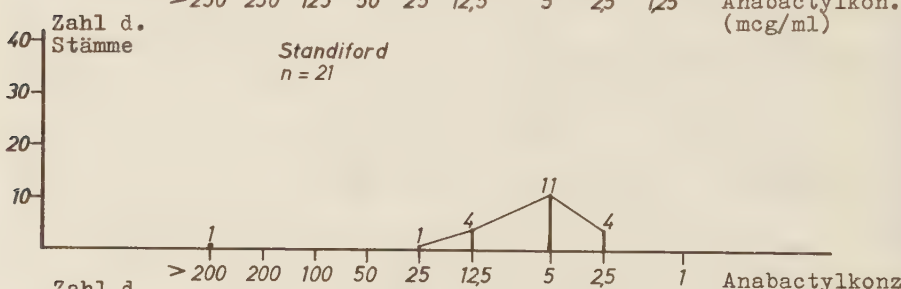
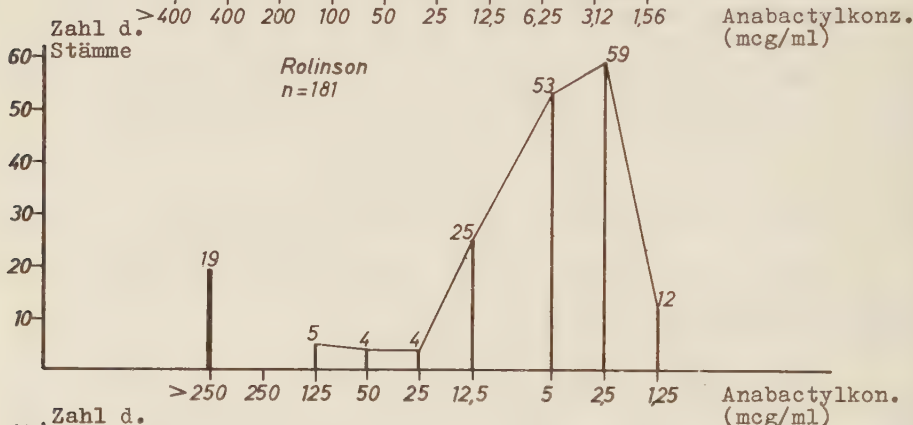
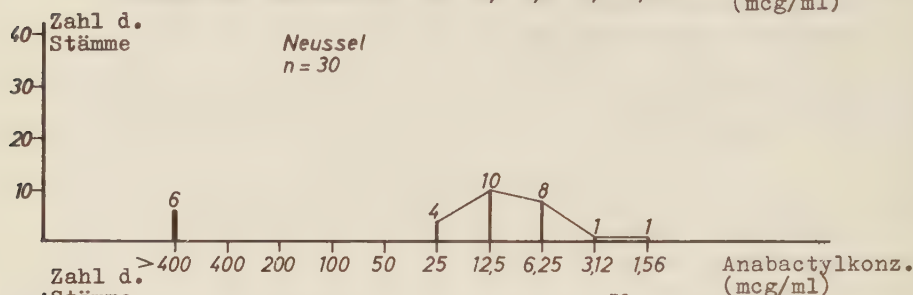
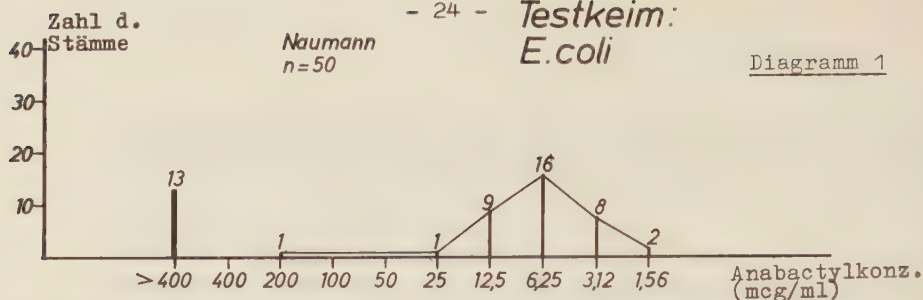
Zeile 1: n = Zahl der getesteten Stämme

Zeile 2: Prozentsatz der Stämme mit einer MIC über 250 mcg/ml

Zeile 3: Arithmetisches Mittel der MIC-Werte aller sensiblen Keime (d.h. MIC unter 250 mcg/ml)

Zeile 4: Standardabweichung

Zeichnerische Darstellung des Autorenvergleichs:(Diagramm 1)



4.2 Klebsiella: Testergebnisse verschiedener Autoren.

Tabelle 13

Autor	n = Zahl der ge- testeten Stämme											
Naumann	10	über 400	400	200	100	50	25	12,5	6,25	3,12	1,56	mcg/ml
		8	-	2	-	-	-	-	-	-	-	MIC
Neussel	30	über 400	400	200	100	50	25	12,5	6,25	3,12	1,56	mcg/ml
		12	1	1	2	2	3	1	5	3	-	MIC
Rolinson	49	über 250	250	125	50	25	12,5	5,0	2,5	1,25	mcg/ml	
		23	7	6	7	-	-	3	2	1	MIC	
Standiford	24	über 200	200	150	125	75	50	25	2,5	1,0	mcg/ml	
		19	2	1	1	1	-	-	-	-	MIC	

Zeile 1: Verdünnungsstufen der Testreihe in mcg/ml

Zeile 2: Anzahl der MIC-Werte der bei entsprechenden Konzentrationen gehemmten Keime.

Naumann findet 2 Stämme mit einer MIC bei 200 mcg/ml und 8 Stämme bei über 400 mcg/ml.

Bei Neussel beträgt der resistente Anteil 13 von 30 getesteten Stämmen. Zwischen 1,56 mcg/ml und 25 mcg/ml werden 12 Stämme, bei Konzentrationen von 50 - 200 mcg/ml 5 Stämme gehemmt.

Rolinson und Sutherland, die 49 Klebsiellen testeten, bewerten 23 (46,9 %) Stämme mit einer minimalen Hemmkonzentration von über 250 mcg/ml. 20 Keime (40,8 %) liegen mit der MHK zwischen 250 und 50 mcg/ml, 6 Keime zwischen 5,0 und 1,25 mcg/ml.

Bei Standiford ist der Anteil der stark widerstandsfähigen Klebsiellen mit 19 (79,1 %) Keimen von 24 durch Werte von über 200 mcg/ml ebenfalls sehr groß. Den empfindlichsten Keim findet er mit einer MIC von 75.

Nach den Untersuchungen Naumanns und Standifords fallen Klebsiellen nicht in das Keimspektrum von Carbenicillin. Zu etwas günstigeren Resultaten kommt Neussel. Die Ergebnisse Rolinsons decken sich ungefähr mit den in Mainz gefundenen MIC-Werten, wobei auch hier über die Hälfte der Klebsiellen Carbenicillin-resistent ist und die übrigen Keime sehr hohe MIC-Werte aufweisen.

Tabelle 14: Autorenvergleich

Naumann	Neussel	Rolinson	Standiford	eigene Untersuchungen
1 10	30	49	24	19
2 80 %	43,3 %	46,9 %	79,1 %	63,15 %
3 200	36,9	110,4	150	91,23
4				31,3

Zeile 1: n = Zahl der getesteten Stämme

Zeile 2: Prozentsatz der Stämme mit einer MIC über 250 mcg/ml

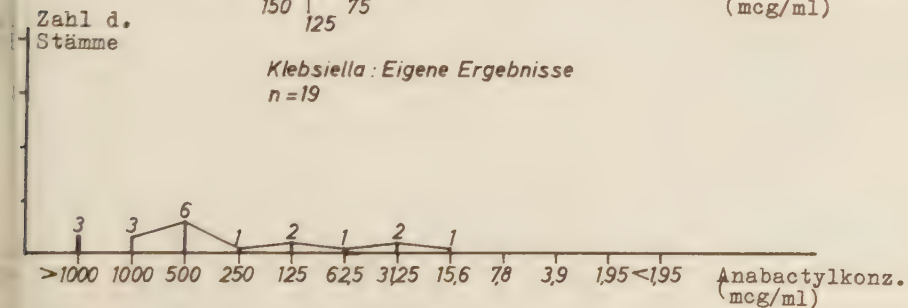
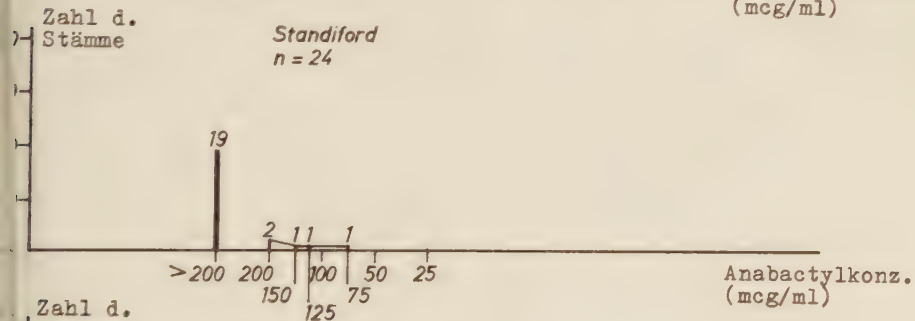
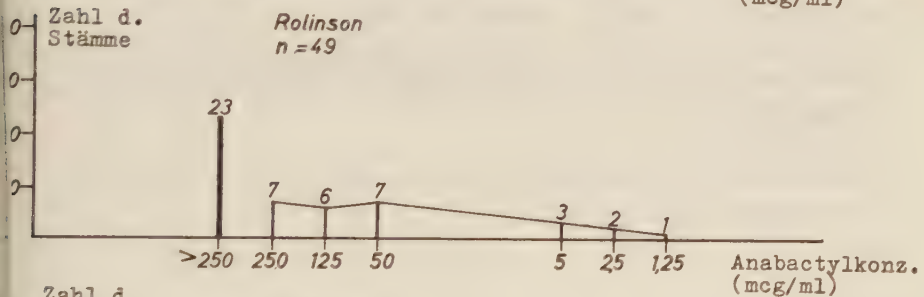
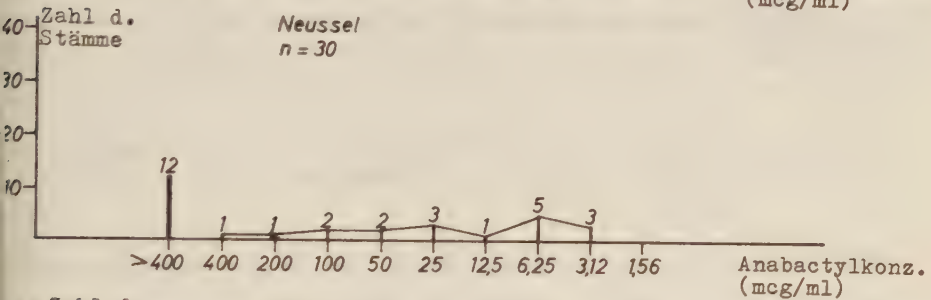
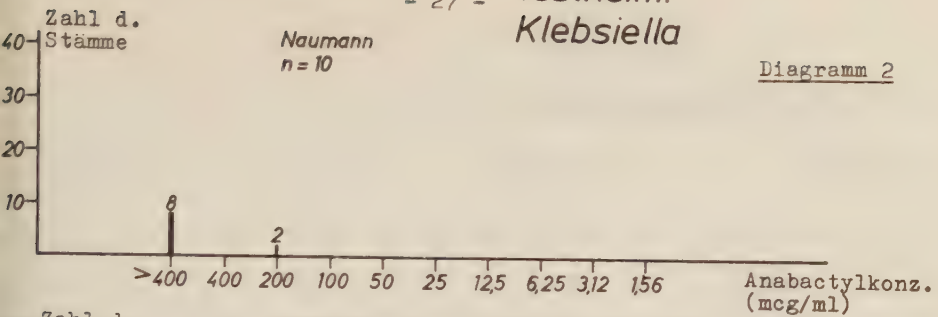
Zeile 3: Arithmetisches Mittel der MIC-Werte aller sensiblen Keime (d.h. MIC unter 250 mcg/ml)

Zeile 4: Standardabweichung

Zeichnerische Darstellung des Autorenvergleichs für Testkeim Klebsiella (Diagramm 2):

Testkeim: Klebsiella

Diagramm 2



4.3 Citrobacter: Testergebnisse Neussels.

Tabelle 15

Autor	n = Zahl der ge- testeten Stämme											
Neussel	1	über 400	400	200	100	50	25	12,5	6,25	3,12	1,56	mcg/ml
		1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	MIC

Zeile 1: Verdünnungsstufen der Testreihe in mcg/ml

Zeile 2: MIC-Wert des bei entsprechender Konzentration gehemmten Keimes.

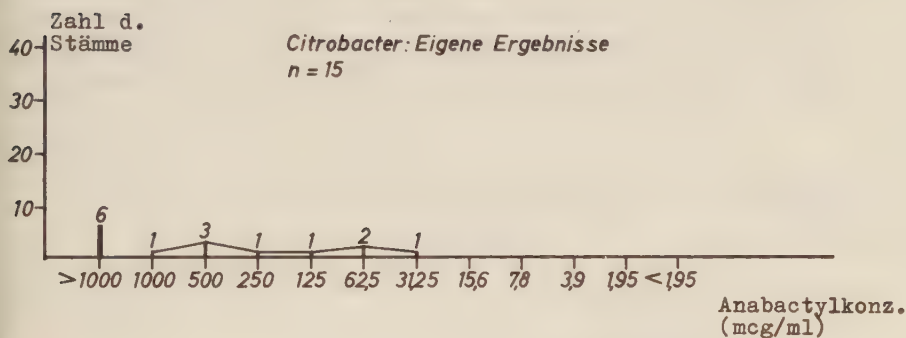
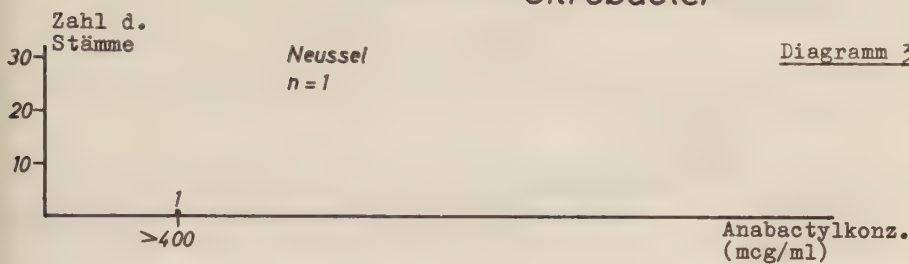
Neussel prüfte einen Stamm und fand eine MIC von über 400 mcg/ml

Mit 66,6 % resistenten Stämmen und einer mittleren MIC von 106,2 der Carbenicillin-empfindlichen Citrobacter, ist dieser Keim - nach eigenen Erfahrungen - einer Anabactyltherapie kaum zugänglich.

Zeichnerische Darstellung des Autorenvergleichs für Testkeim Citrobacter (Diagramm 3):

- 29 -
Testkeim:
Citrobacter

Diagramm 3



4.4 Salmonella: Testergebnisse Rolinsons

Tabelle 16

Autor	n = Zahl der ge- testeten Stämme										
Rolinson	6	über 250	250	125	50	25	12,5	5,0	2,5	1,25	mcg/ml
		-	-	-	-	1	4	1	-	-	MIC

Rolinson fand bei einem Stamm eine minimale Hemmkonzentration von 5,0 mcg/ml, 4 Stämme waren bei 12,5 mcg/ml und ebenfalls einer bei 25 mcg/ml empfindlich. Die von ihm gefundene mittlere MIC beträgt 13,3 mcg/ml, die selbst gefundene 9,7 mcg/ml.

Serratia: Testergebnisse Neussels

Tabelle 17

Autor	n= Zahl der ge- testeten Stämme										
Neussel	2	über 250	250	125	50	25	12,5	5,0	2,5	1,25	mcg/ml
		-	-	-	-	1	1	-	-	-	MIC

Zeile 1: Verdünnungsstufen der Testreihe in mcg/ml

Zeile 2: Anzahl der MIC-Werte der bei entsprechenden Konzentrationen gehemmten Keime.

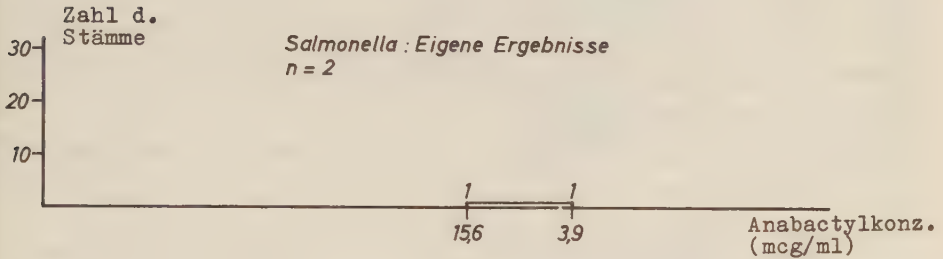
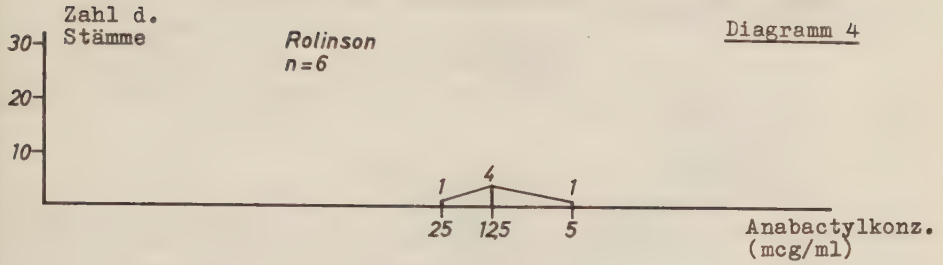
Neussel bewertete 2 Serratia mit einer MIC von 25 und 12,5mcg/ml als gut Anabactyl-empfindlich.

Mittlere MIC Neussel: 18,75 mcg/ml

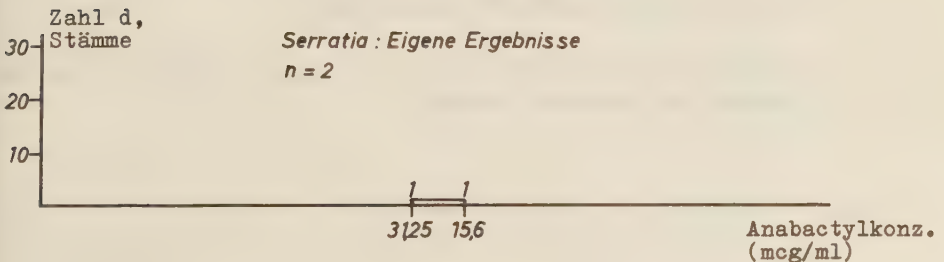
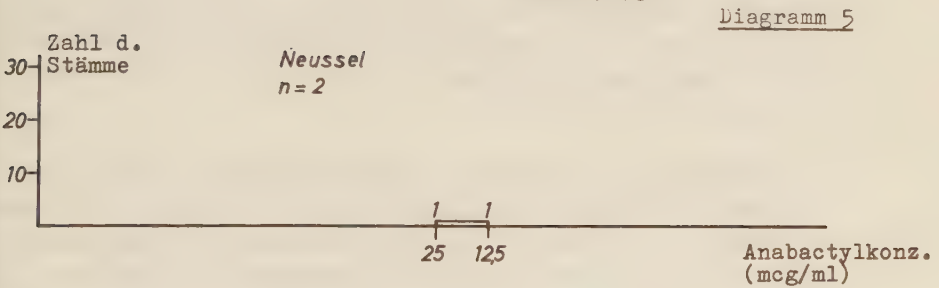
Mittlere MIC eigene Unters.: 23,4 mcg/ml

Zeichnerische Darstellung des Autorenvergleichs für die Testkeime Salmonella (Diagramm 4) und Serratia (Diagramm 5):

Testkeim: Salmonella



Testkeim: Serratia



4.5 Proteus mirabilis: Testergebnisse verschiedener Autoren

Tabelle 18

Autor	n = Zahl der ge- testeten Stämme												
Naumann	50	über 400	400	200	100	50	25	12,5	6,25	3,12	1,56	0,78	0,39
		1	-	1	-	-	-	-	1	1	6	29	12
Neussel	30	über 400	400	200	100	50	25	12,5	6,25	3,12	1,56	mcg/ml	
		2	-	-	-	-	-	-	1	1	26	MIC	
Rolin- son	48	über 250	250	125	50	25	12,5	5,0	2,5	1,25	mcg/ml		
		8	-	-	3	1	3	15	18	-	MIC		
Standi- ford	17	über 200	200	100	50	25	12,5	5,0	2,5	1,0	mcg/ml		
		-	-	-	-	-	-	-	2	15	MIC		

Zeile 1: Verdünnungsstufen der Testreihe in mcg/ml

Zeile 2: Anzahl der MIC-Werte der bei entsprechenden Konzentrationen gehemmten Keime.

Naumann findet einen Resistenzwert von 200 mcg/ml. Der Rest seiner 50 Testkeime liegt unter 6,25 mcg/ml.

Bei Neussel imponieren von 30 *Proteus mirabilis* 26 (86,6 %) durch eine MIC von 1,56 mcg/ml. Auf 3,12 und 6,25 mcg/ml entfällt je ein Stamm. Allerdings gibt er auch 2 Werte mit über 400 mcg/ml an.

Allein Rolinson und Sutherland bewerten *Proteus mirabilis* als resistenter: 8 (16,6 %) der 48 Keime zeigen mit Werten von über 250 mcg/ml in allen Stufen ihrer Verdünnungsreihe ungehemmtes Wachstum. Von den restlichen Keimen lassen 33 (68,7 %) bei 5,0 und 2,5 mcg/ml und 7 zwischen 50 mcg/ml und 12,5 mcg/ml makroskopisch Antibiotikumwirkung erkennen.

Die 17 Stämme Standifords werden alle durch Konzentrationen um 2,5 mcg/ml und darunter gehemmt.

Proteus mirabilis wird von allen Autoren als sehr Carbenicillin-empfindlich beurteilt. Standiford findet die niedrigsten Werte. Nur Rolinson, Neussel und Naumann hatten Anabactyl-resistente Keime im untersuchten Kollektiv.

Tabelle 19: Autorenvergleich

	Naumann	Neussel	Rolinson	Standiford	eigene Unters.
1	50	30	48	17	54
2	2 %	6,66 %	16,6 %	0 %	0 %
3	4,9	17,8	8,31	1,17	14,9
4					5,7

Zeile 1 = Anzahl der getesteten Keime

Zeile 2 = Prozentsatz der Stämme mit einer MIC über 250 mcg/ml

Zeile 3 = Arithmetisches Mittel der MIC-Werte aller sensiblen Stämme (d.h. MIC unter 250 mcg/ml).

Zeile 4 = Standardabweichung

Zeichnerische Darstellung des Autorenvergleichs für Testkeim *Proteus mirabilis* (Diagramm 6):

Testkeim: *Proteus mirabilis*

Diagramm 6

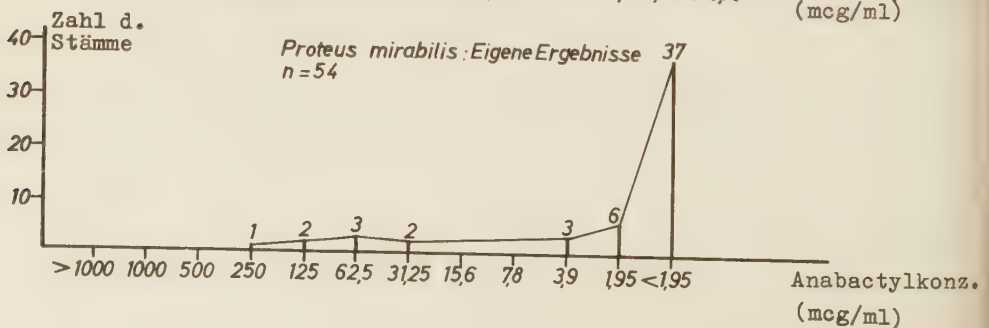
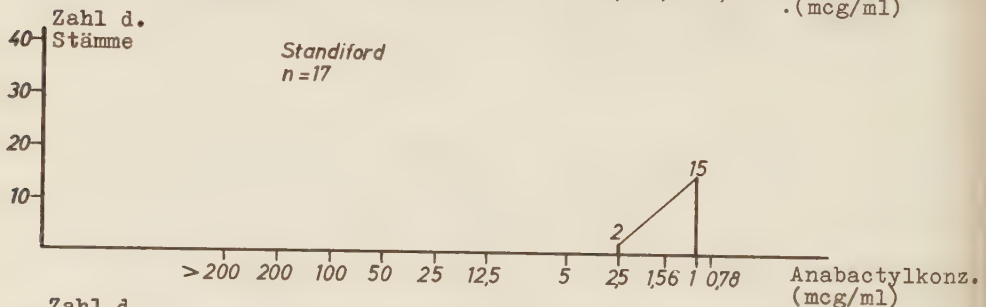
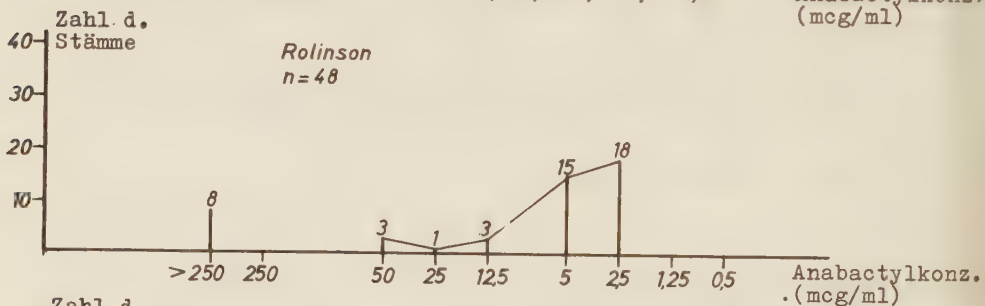
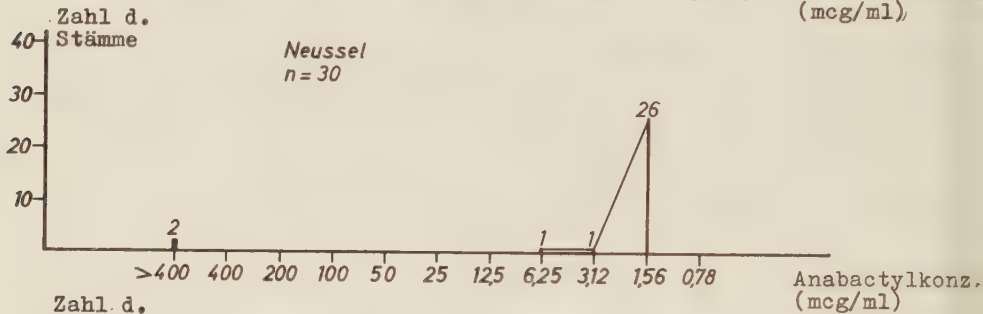
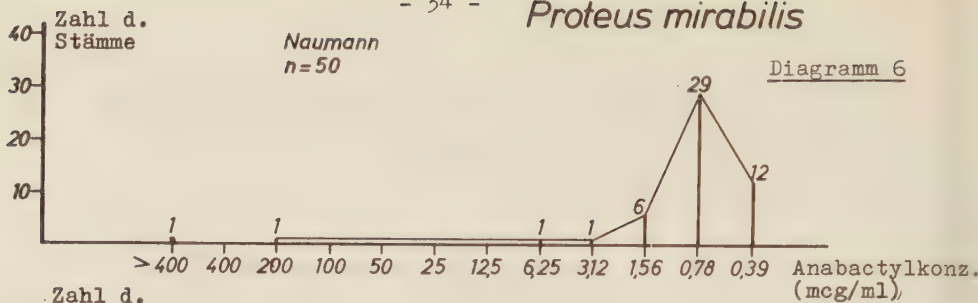


Tabelle 20

Autor	n = Zahl der ge- testeten Stämme											
Naumann	10	über 400	400	200	100	50	25	12,5	6,25	3,12	1,56	mcg/ml
		-	-	-	-	-	1	1	3	3	2	MIC
Neussel	10	über 400	400	200	100	50	25	12,5	6,25	3,12	1,56	mcg/ml
		-	1	-	-	1	-	1	1	4	2	MIC
Standi- ford	18	über 200	200	100	50	25	12,5	5,0	2,5	1,0	mcg/ml	
		1	-	-	-	-	-	-	4	11	MIC	

Zeile 1: Verdünnungsstufen der Testreihe in mcg/ml

Zeile 2: Anzahl der MIC-Werte der bei entsprechenden Konzen-
trationen gehemmten Keime.

Sämtliche *Proteus morganii* aus dem Untersuchungsmaterial Nau-
manns erweisen sich mit Hemmwerten zwischen 1,56 und 25 mcg/ml
als Carbenicillin-empfindlich.

Bei Neussel bewegen sich die Hemmwerte der restlichen Stämme im
Bereich zwischen 1,56 mcg/ml und 50 mcg/ml, bei Standiford zwi-
schen 1,0 und 2,5 mcg/ml.

Proteus morganii gehört ebenfalls zu den sehr Carbenicillin-
sensiblen Keimen. Neussel und Standiford finden je einen resi-
stenten Stamm.

Die eigenen Hemmwerte liegen etwa doppelt so hoch wie diejeni-
gen Naumanns.

Tabelle 21: Autorenvergleich

	Naumann	Neussel	Standiford	eigene Untersuchungen
1	10	10	18	19
2	0 %	10 %	5,55 %	0 %
3	6,87	9,37	3,44	12,35
4				6,4

Zeile 1 = Anzahl der getesteten Stämme

Zeile 2 = Prozentsatz der Stämme mit einer MIC über 250 mcg/ml

Zeile 3 = Arithmetisches Mittel der MIC-Werte aller sensiblen
Stämme (d.h. MIC unter 250 mcg/ml).

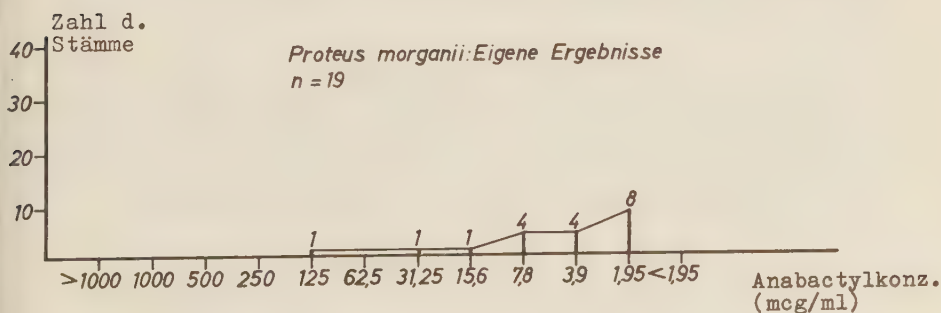
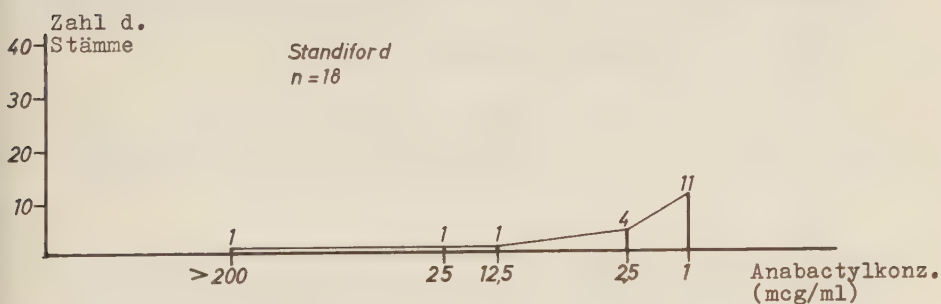
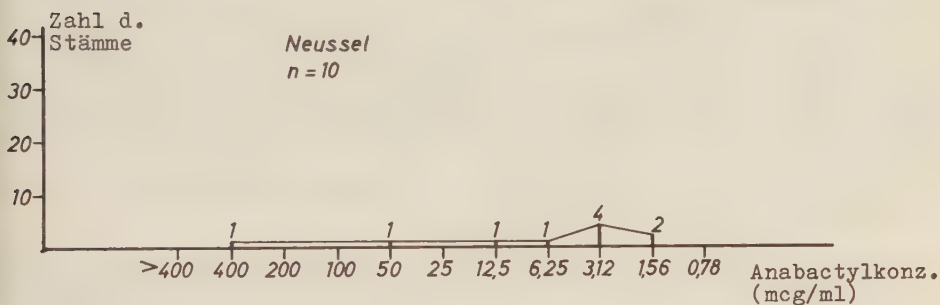
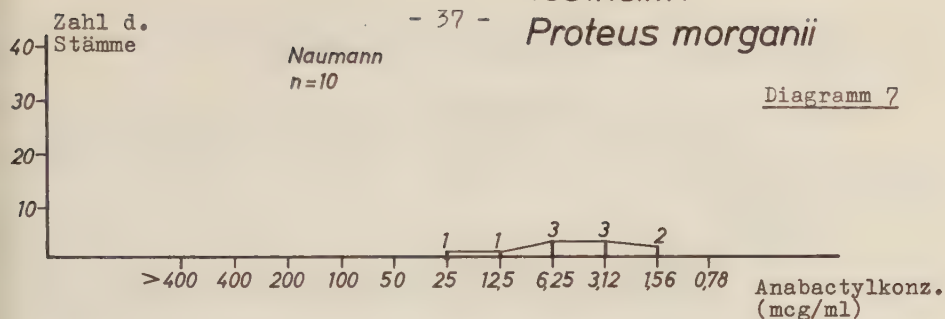
Zeile 4 = Standardabweichung

Zeichnerische Darstellung des Autorenvergleichs für Testkeim
Proteus morganii (Diagramm 7):

Testkeim: *Proteus morganii*

- 37 -

Diagramm 7



4.7 Proteus rettgeri: Testergebnisse verschiedener Autoren.

Tabelle 22

Autor	n = Zahl der ge- testeten Stämme												
Naumann	10	über 400	400	200	100	50	25	12,5	6,25	3,12	1,56	mcg/ml	
		-	1	2	1	5	1	-	-	-	-	MIC	
Neussel	10	über 400	400	200	100	50	25	12,5	6,25	3,12	1,56	mcg/ml	
		3	-	-	-	-	2	2	1	1	1	MIC	
Standi- ford	6	über 200	200	100	50	25	12,5	5,0	2,5	1,0	mcg/ml		
		-	1	-	-	-	-	-	1	4	MIC		

Zeile 1: Verdünnungsstufen der Testreihe in mcg/ml

Zeile 2: Anzahl der MIC-Werte der bei entsprechenden Konzentrationen gehemmten Keime.

Naumann findet ein Hemmungsmaximum bei 50 mcg/ml, wo die Hälfte seiner 10 Stämme Wachstumsverminderung erkennen läßt. Ein Stamm wird bei 25 mcg/ml, einer bei 100 mcg/ml, zwei bei 200 mcg/ml und einer bei 400 mcg/ml gehemmt.

Bei Neussel sind von 10 Keimen 3 mit über 400 mcg/ml resistent gegen Carbenicillin. 70 % werden zwischen 25 und 1,56 mcg/ml gehemmt.

In den Untersuchungen Standifords erweist sich Anabactyl effektvoller: In 5 von 6 Fällen ist er mit Konzentrationen von 1,5 bis 2,5 mcg/ml, einmal mit 200 mcg/ml erfolgreich.

Im Gegensatz zu den eigenen Untersuchungen und den Werten, welche Standiford angibt, benötigt nach den Erfahrungen von Naumann Proteus rettgeri recht hohe Anabactyl-Konzentrationen zur Wachstumshemmung. Von 10 getesteten Stämmen hatten bei Neussel 3 eine minimale Hemmkonzentration von über 400 mcg/ml.

Tabelle 23: Autorenvergleich

	Naumann	Neussel	Standiford	eigene Untersuchungen
1	10	10	6	12
2	10 %	30 %	0 %	16,6 %
3	69,4	12,27	34,4	18,17
4				11,9

Zeile 1 = Anzahl der getesteten Stämme

Zeile 2 = Prozentsatz der Stämme mit einer MIC über 250 mcg/ml

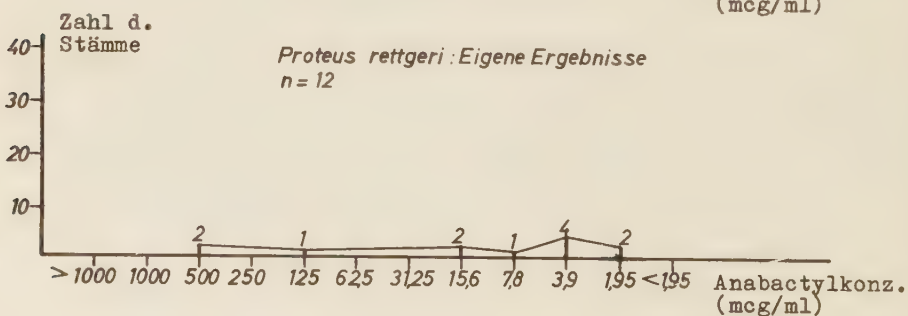
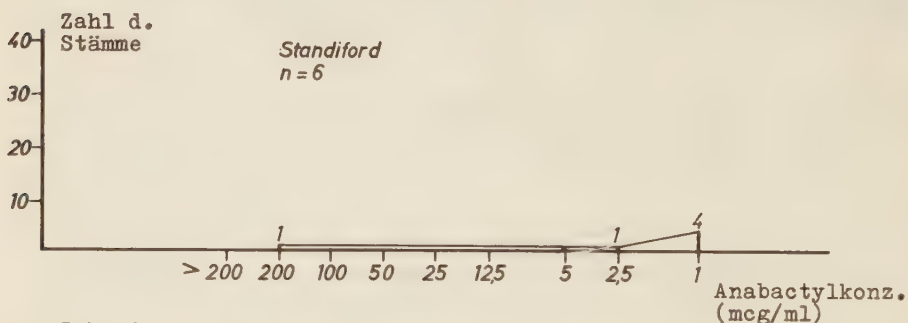
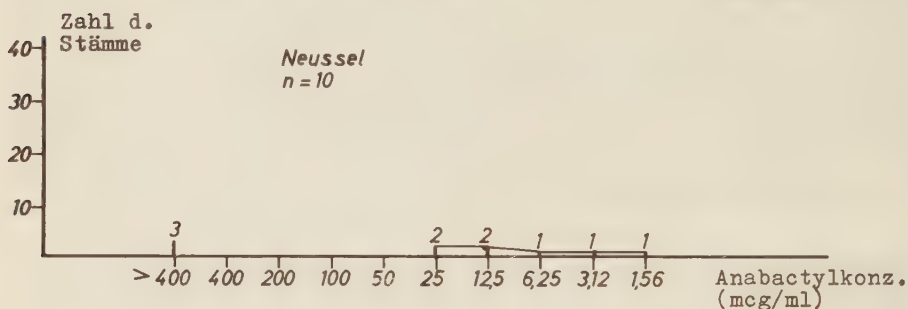
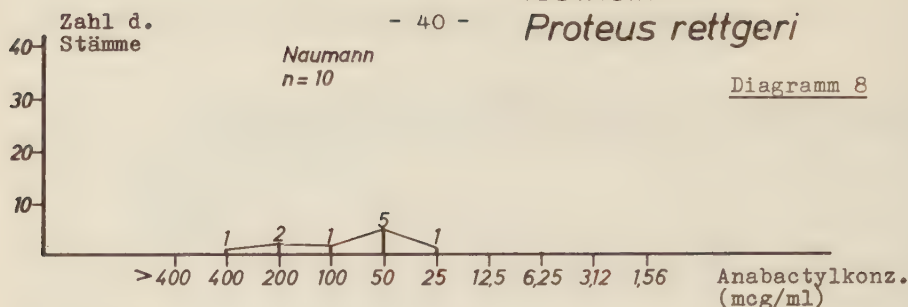
Zeile 3 = Arithmetisches Mittel der MIC-Werte aller sensiblen
Stämme (d.h. MIC unter 250 mcg/ml).

Zeile 4 = Standardabweichung

Zeichnerische Darstellung des Autorenvergleichs für Testkeim
Proteus rettgeri (Diagramm 8):

Testkeim:
Proteus rettgeri

- 40 -



4.8 Proteus vulgaris: Testergebnisse verschiedener Autoren.

Tabelle 24

Autor	n = Zahl der ge- testeten Stämme												
			über 400	400	200	100	50	25	12,5	6,25	3,12	1,56	mcg/ml
Naumann	10		-	1	2	1	5	1	-	-	-	-	MIC
		über 400	400	200	100	50	25	12,5	6,25	3,12	1,56	mcg/ml	
Neussel	10		-	-	-	1	2	2	-	2	2	1	MIC
		über 400	400	200	100	50	25	12,5	6,25	3,12	1,56	mcg/ml	
Standiford	6		über 200	200	125	50	25	12,5	5,0	2,5	1,0	mcg/ml	
			1	-	1	1	-	1	-	-	2	MIC	

Zeile 1: Verdünnungsstufen der Testreihe in mcg/ml

Zeile 2: Anzahl der MIC-Werte der bei entsprechenden Konzentrationen gehemmten Keime.

Naumann hat von 10 getesteten Stämmen einen mit einer MIC bei 400 mcg/ml. Die übrigen Werte bewegen sich zwischen 25 und 200 mcg/ml.

Unter 10 Stämmen fand Neussel keinen mit einer MIC über 100mcg/ml. 5 Keime liegen zwischen 25 und 100 mcg/ml, 5 zwischen 1,56 mcg/ml und 6,25 mcg/ml.

Bei Standiford reicht das Resistenzspektrum von 1,0 mcg/ml (2 Stämme), über 12,5 mcg/ml (1 Stamm) und 50 (1 Stamm) bis zu 125 mcg/ml. Ein Keim ist mit über 200 mcg/ml resistent.

In der Beurteilung von *Proteus vulgaris* als demwiderstandsfähigsten aller *Proteus*keime stimmen alle Autoren überein, wobei Naumanns und die eigenen Versuche doppelt so hohe Hemmwerte erbringen wie sie von Standiford gefunden wurden. Neussel findet die niedrigsten MIC-Werte.

Tabelle 25: Autorenvergleich

	Naumann	Neussel	Standiford	eigene Untersuchungen
1	10	10	6	12
2	10 %	0 %	16,6 %	16,7 %
3	86,1	27,03	37,9	59,4
4				28,2

Zeile 1 = Anzahl der getesteten Stämme

Zeile 2 = Prozentsatz der Stämme mit einer MIC über 250 mcg/ml

Zeile 3 = Arithmetisches Mittel der MIC-Werte aller sensiblen
Stämme (d.h. MIC unter 250 mcg/ml).

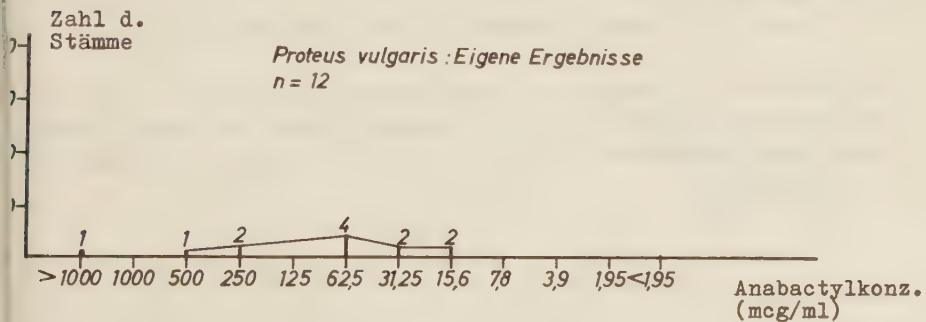
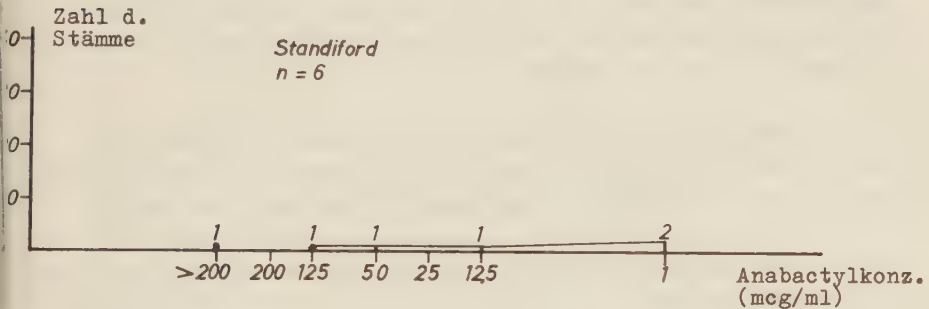
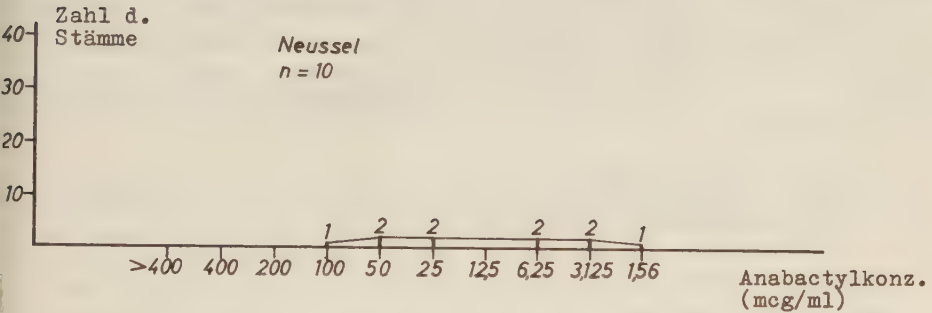
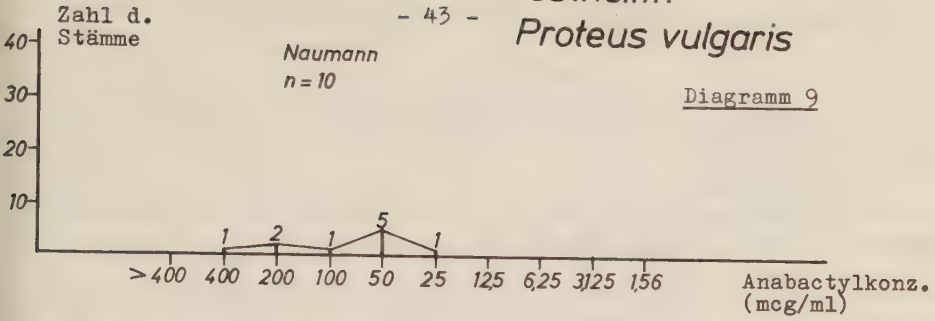
Zeile 4 = Standardabweichung

Zeichnerische Darstellung des Autorenvergleichs für Testkeim
Proteus vulgaris (Diagramm 9):

Testkeim:
Proteus vulgaris

- 43 -

Diagramm 9



4.9 Pseudomonas aeruginosa: Testergebnisse verschiedener Autoren.

Tabelle 26

Autor	n = Zahl der ge- testeten Stämme											
Naumann	60	über 400	400	200	100	50	25	12,5	6,25	3,12	1,56	mcg/ml
		2	11	24	20	3	-	-	-	-	-	MIC
Neussel	100	über 400	400	200	100	50	25	12,5	6,25	3,12	1,56	mcg/ml
		15	18	38	29	-	-	-	-	-	-	MIC
Standiford	40	über 200	200	150	125	100	75	50	25	1,0		mcg/ml
		1	-	1	2	2	5	20	9	-		MIC

Zeile 1: Verdünnungsstufen der Testreihe in mcg/ml

Zeile 2: Anzahl der MIC-Werte der bei entsprechenden Konzentrationen gehemmten Keime

Naumann, der 60 Stämme bearbeitete, kommt zu hohen MIC-Werten. Zwischen 400 und über 400 mcg/ml liegen 13 seiner Keime. 24 werden durch 200 mcg/ml und 20 Keime durch 100 mcg/ml, 3 durch 50 mcg/ml Anabactyl gehemmt.

In den Untersuchungen Neussels wird die Hauptmasse von 100 *Pseudomonas aeruginosa* bei 100 und 200 mcg/ml gehemmt; bei 400 sind es 18 und 15 Keime haben eine MIC von über 400 mcg/ml.

Standiford dagegen bewertet *Pyocyaneus* als sensibler gegen Anabactyl. Von 40 Keimen werden 39 durch Werte unter 200 mcg/ml, mit einem Gipfel von 20 *Pyocyaneus* bei 50 mcg/ml, gehemmt.

Am sensibelsten erweist sich *Pseudomonas aeruginosa* in den Versuchen Standifords. Naumann und Neussel kommen zu vergleichbar hohen Resistenzwerten wie sie auch in den eigenen Versuchen gefunden werden.

Tabelle 27: Autorenvergleich

	Naumann	Neussel	Standiford	eigene Untersuchungen
1	60	100	40	102
2	21,66%	33 %	2,5 %	16,66 %
3	147,9	156,7	56,4	178,7
4				6,9

Zeile 1 = Anzahl der getesteten Stämme

Zeile 2 = Prozentsatz der Stämme mit einer MIC über 250 mcg/ml

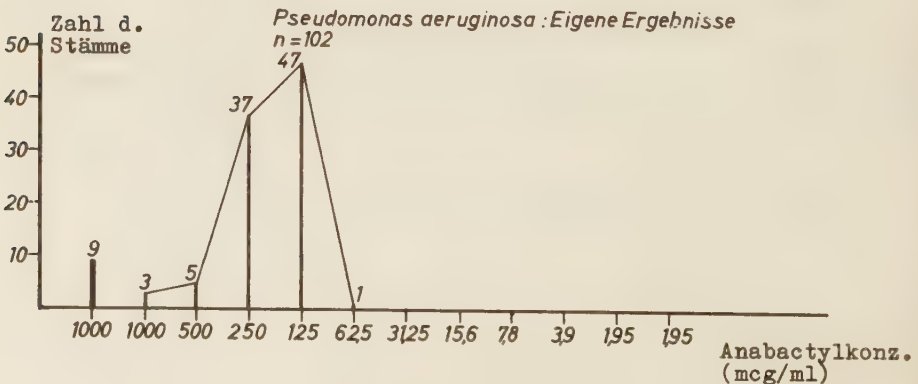
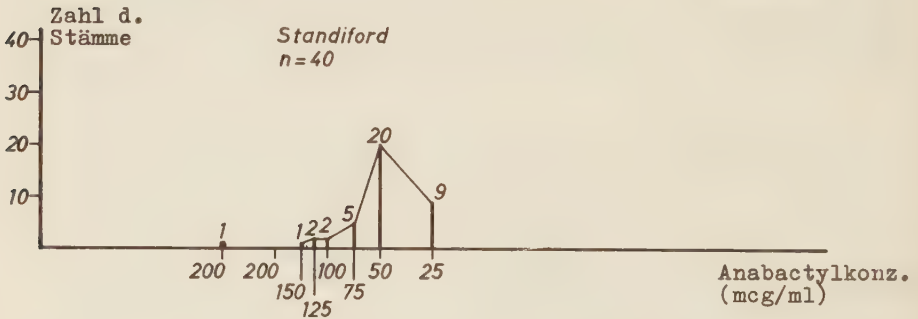
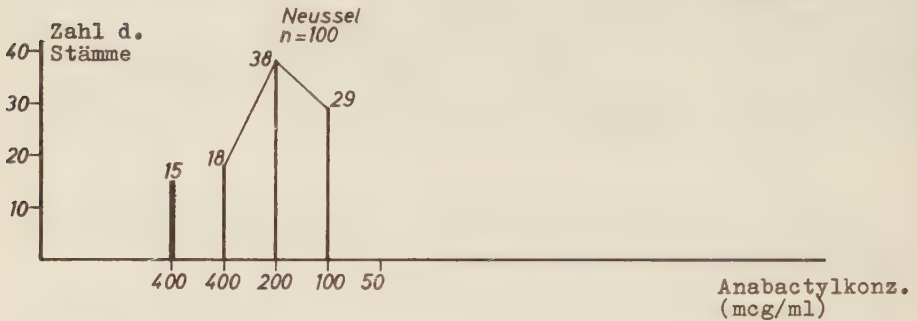
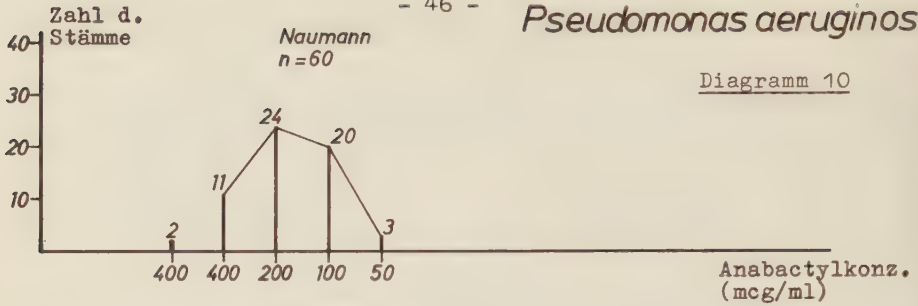
Zeile 3 = Arithmetisches Mittel der MIC-Werte aller sensiblen Stämme (d.h. MIC unter 250 mcg/ml)

Zeile 4 = Standardabweichung

Zeichnerische Darstellung des Autorenvergleichs für Testkeim *Pseudomonas aeruginosa* (Diagramm 10):

Testkeim:
Pseudomonas aeruginosa

Diagramm 10



4.10 Faecalstreptokokken: Testergebnisse verschiedener Autoren.

Tabelle 28

Autor	n = Zahl der ge- testeten Stämme											
Naumann	10	über 400	400	200	100	50	25	12,5	6,25	3,12	1,56	mcg/ml
		-	-	-	8	2	-	-	-	-	-	MIC
Neussel	5	über 400	400	200	100	50	25	12,5	6,25	3,12	1,56	mcg/ml
		2	-	-	2	1	-	-	-	-	-	MIC

Zeile 1: Verdünnungsstufen der Testreihe in mcg/ml

Zeile 2: Anzahl der MIC-Werte der bei entsprechenden Konzentrationen gehemmten Keime.

Bei 8 von 10 getesteten Faecalstreptokokken findet Naumann eine MIC von 100 mcg/ml, 2 Keime werden durch Anabactyl in einer Konzentration von 50 mcg/ml gehemmt.

Neussel hat unter 5 Stämmen 2 resistente Keime. 2 Keime werden durch 100 mcg/ml, einer durch 50 mcg/ml gehemmt.

Über die Resistenzlage von Faecalstreptokokken gegenüber Carbenicillin finden sich widersprüchliche Angaben:

Die mittlere minimale Hemmkonzentration der sensiblen Stämme liegt bei allen Autoren etwa gleich hoch bei Werten zwischen 65,6 und 90,0. Während Naumann keine resistenten Keime dieser Spezies findet, erwiesen sich bei Neussel 40 % der getesteten Faecalstreptokokken als Carbenicillin-resistent. Nach den eigenen Untersuchungen sind im Mainzer Raum 6 % resistenter Keime zu erwarten.

Tabelle 29: Autorenvergleich

	Naumann	Neussel	eigene Untersuchungen
1	10	5	103
2	0 %	40 %	5,8 %
3	90,0	83,33	65,2
4			4,3

Zeile 1 = Anzahl der getesteten Stämme

Zeile 2 = Prozentsatz der Stämme mit einer MIC über 250 mcg/ml

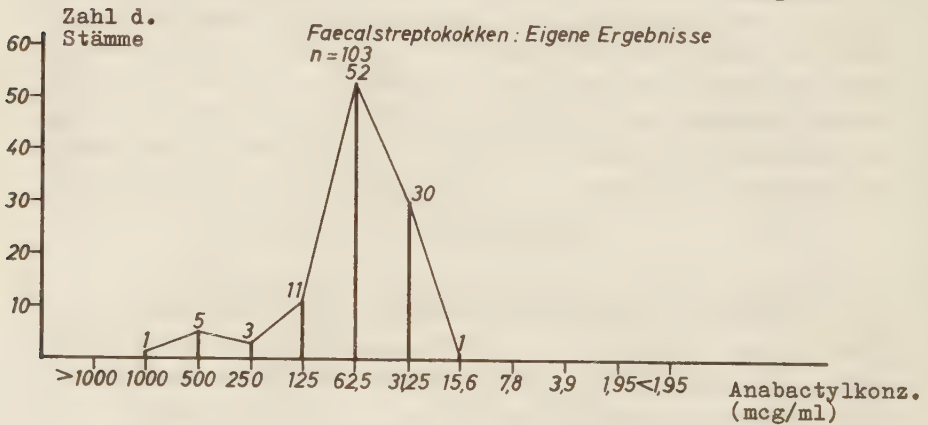
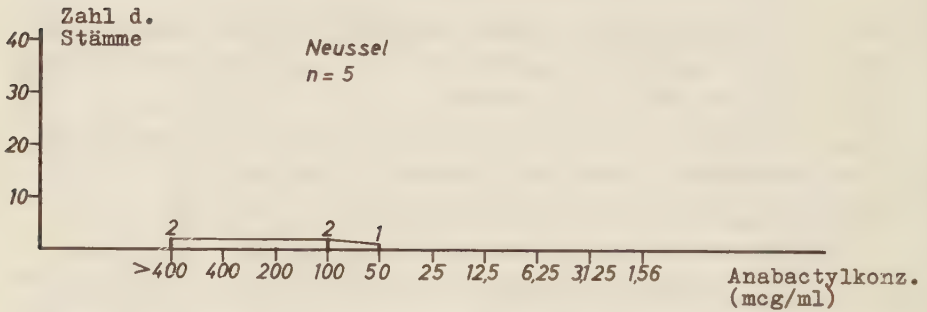
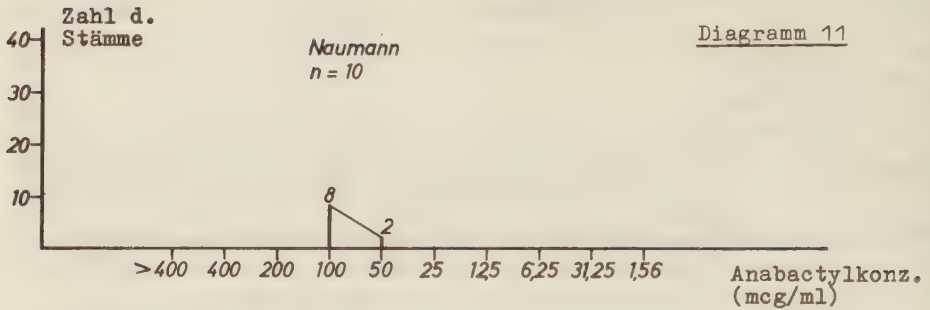
Zeile 3 = Arithmetisches Mittel der MIC-Werte aller sensiblen Stämme.

Zeile 4 = Standardabweichung

Zeichnerische Darstellung des Autorenvergleichs für Testkeim Faecalstreptokokken (Diagramm 11):

Testkeim: Faecalstreptokokken

Diagramm 11



5. Vergleich der Ergebnisse des quantitativen Röhrenverdünnungstests mit denen des Routineantibiogramms:

Im Rahmen der Bakteriologischen Untersuchung des täglich vom Krankengut kommenden Keimmaterials findet zur Aufstellung eines Antibiotogramms im Routinebetrieb des Mainzer Mikrobiologischen Institutes der Blättchen- oder Agardiffusionstest Verwendung.

5.1 Zur Methodik des Blättchentests:

In mit 15 ml DST-Agar (Oxoid, London) beschickte Plastikpetrischalen (7,5 cm Bodendurchmesser), welche zum Trocknen des Nähragars über Nacht bei 37°C im Brutschrank belassen wurden, wird das zu untersuchende Bakterienmaterial - 0,2 ml aus einem Kahröhrchen, welches in 0,5 ml aqua dest 1 Kolonie der betreffenden Bakterien suspendiert enthält - eingebracht und mittels Glasspatel gleichmäßig verteilt: Nachdem eine Scheibe Zahnradtest Multodisk (Hersteller ebenfalls Oxoid, London) aufgelegt wurde, bringt man die Petrischale für zwei Stunden in den Kühlschrank, wodurch das Bakterienwachstum zugunsten der Antibiotikadiffusionen zurückgedrängt wird. Sodann wird 18 Stunden bei 37°C bebrütet. Kann man bei Ablesen des Testergebnisses um das mit 100 mcg/ml beschickte Testblättchen für Carbenicillin einen Hemmhof von einem Durchmesser über 12 mm messen, dann gilt der entsprechende Keim als Carbenicillin-sensibel.

5.2 Zum Vergleich der Ergebnisse beider Testmethoden wird ermittelt, in welcher Weise sich die Zahl der verschiedenen Keime, bei welchen beide Resistenzprüfungen durchgeführt wurden, auf folgende vier Gruppen verteilt:

- Gruppe 1: Keime, die sich im Röhrchenverdünnungstest und im (S-S) Blättchentest als sensibel erweisen.
- Gruppe 2: Keime, die in beiden Versuchsmethoden Resistenz gegen Carbenicillin zeigen.
- Gruppe 3: Im Röhrchenverdünnungstest Anabactyl-unempfindlich, (R-S) im Agardiffusionstest sensibel.
- Gruppe 4: Im Röhrchenverdünnungstest sensibel, im Blättchentest (S-R) test resistent.

Tabelle 30: Testmethodenvergleich

Art der Keime	Gruppe 1 S-S	Gruppe 2 R-R	Gruppe 3 R-S	Gruppe 4 S-R
E.coli	49	18	6	4
P.mir.	36	-	-	3
P.rettg.	6	-	1	1
P.morg.	10	-	-	3
P.vulg.	4	-	-	-
S.faec.	35	-	3	1
Pyo.	64	4	9	9
Klebs.	3	3	3	2
Citrob.	4	5	3	-
Salm.	2	-	-	-
Ariz.	-	2	-	1
Hafn.	1	-	-	-
Serr.	2	-	-	-
Zusammen	216	32	25	24
Übereinstimmungen	248			
Fehlende Übereinstimmung			49	

Wie aus Tabelle 30 ersichtlich ist, stimmen die Ergebnisse beider Methoden in 83,5% der Fälle (insgesamt 297)  berein: Bei 49 Stämmen wurden voneinander abweichende Ergebnisse gefunden (=16,5%). Im einzelnen ergab sich, daß von einer Gesamtzahl von 297 Keimen, 216 in beiden Testmethoden sensibel bewertet und 32 als in beiden Verfahren resistent angesehen wurden. 25 Keime waren im Röhrchentest resistent, aber im Blättchentest sensibel, und etwa ebensoviele (24) zeigten im Röhrchenverdünnungstest Sensibilität, jedoch im Blättchentest Resistenz.

6. DISKUSSION

6.1 Im Institut für Medizinische Mikrobiologie der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz wurde von Dezember 1970 bis November 1971 die antibakterielle Aktivität von Carbenicillin gegen

108 E.coli, 19 Klebsiellen, 15 Citrobacter,
2 Salmonellen, 3 Arizona, 2 Hafnia, 2 Serratia,
54 Proteus mirabilis, 12 Proteus rettgeri, 19 Proteus morganii, 12 Proteus vulgaris, 102 Pseudomonas aeruginosa sowie 103 Faecalstreptokokken

im quantitativen Röhrchenverdünnungstest ermittelt.

Als Grenze zur Sensibilität wurde, den Dosierungsrichtlinien Höfflers (6) und den Vorschlägen Naumanns (9) folgend, eine Carbenicillin-Konzentration von 250 mcg/ml Serum festgelegt.

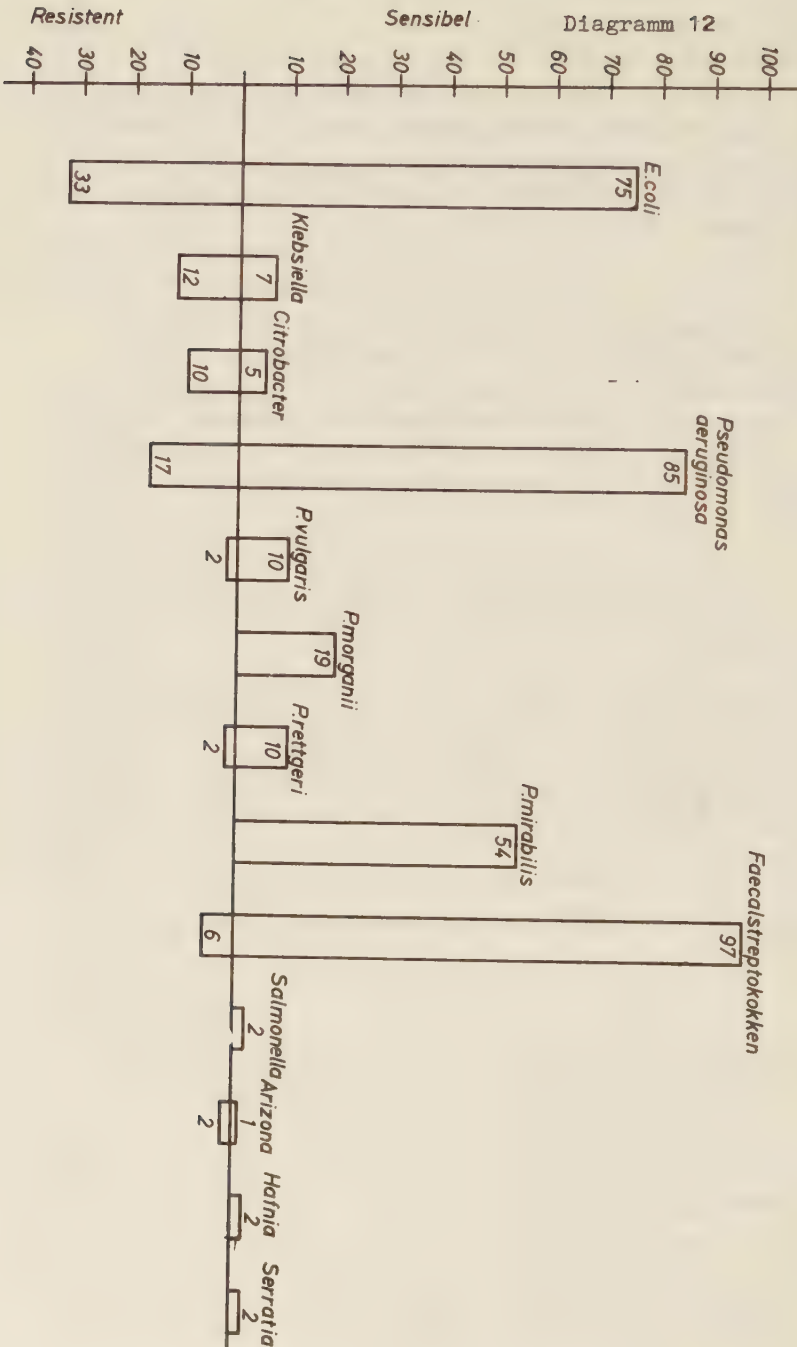
Dabei erwies sich das Antibiotikum als wirksames Mittel gegen Keime wie E.coli, Proteus (einschließlich der Indolpositiven), Faecalstreptokokken und Pyozyaneus.

Widerstandsfähiger waren Klebsiellen, Citrobacter und Arizona. Salmonella, Hafnia und Serratia sind insgesamt sehr Carbenicillin-sensibel.

Diagramm 12 soll diese Ergebnisse veranschaulichen:

Diagramm 12

n = Zahl der Stämme



6.2 Zum Vergleich mit anderen Autoren:

Um Tendenzen einer Resistenzsteigerung gegen Carbenicillin zu erkennen, wurden die 1971 in Mainz gefundenen Hemmwerte mit den Ergebnissen von Naumann (Düsseldorf 1969), Neussel (Essen 1969/70), Rolinson (Betchworth, England 1967) und Standiford (New York 1969) verglichen.

Die Untersuchungsmethoden (Röhrchenverdünnungstest) sind in Material und Art und Weise der Durchführung bei allen Autoren in den wesentlichen Punkten identisch und sind vergleichbar den Richtlinien, welche Ericsson (4) in seiner Arbeit "Antibiotic Sensitivity Testing - Report of an International Collaborative Study" niederlegte.

Aus den Diagrammen 1 bis 11 ist ersichtlich, daß die Resistenzlage der einzelnen Keime gegen Carbenicillin von allen Untersuchern ziemlich übereinstimmend beurteilt wird. Lediglich für E.coli wurden allein in Mainz vergleichsweise höhere Hemmwerte gefunden.

Ein Anhalt für eine Resistenzsteigerung im Mainzer Raum ergibt sich jedoch nicht.

6.3 Zur Wertigkeit des Carbenicillin unter den Antibiotika:

Von Interesse ist es herauszufinden, welche Wertigkeit dem Carbenicillin unter Antibiotika mit vergleichbarem Wirkungsspektrum und vergleichbarer Toxizität zukommt und wann es in der Therapie eingesetzt werden sollte.

Unter allen Antibiotika ähnelt das Ampicillin in seiner Wirkung, dem Keimpektrum und der Toxizität am meisten. (5,7)

Aus verschiedenen Abhandlungen ist zu entnehmen, daß sich beide Antibiotika in ihrer Toxizität ähnlich wie Penicillin G verhalten. (6,9,10)

Bei höheren Konzentrationen im Serum (600-800-1000 mcg/ml) steht die Neurotoxizität im Vordergrund der Nebenwirkungen. Vermutlich werden größere Carbenicillin als Ampicillinspiegel toleriert, da erstgenanntes Antibiotikum stärker eiweißgebunden ist. (9)

Darüber hinaus treten unter der hochdosierten Ampicillintherapie nichtallergisch bedingte Exantheme und Enantheme auf. Carbenicillin kann Transaminasenerhöhung und Koagulopathien bewirken. (5)

Um einen Eindruck von der keimspezifischen Wirksamkeit beider Antibiotika zu erhalten, werden Naumanns Testergebnisse mit Ampicillin (10) den eigenen mit Carbenicillin als Testantibiotikum gegenübergestellt:

Tabelle 32: Wirkungsvergleich

Keimart	Röhrchenverdün- nungstest mit AMPICILLIN				Röhrchenverdün- nungstest mit CARBENICILLIN			
	1	2	3	4	1	2	3	4
E.coli	50	22	29,4	-	108	33,5	29,8	7,1
P.mir.	50	0	8,6	-	54	0	15	5,7
P.rett.	10	100	-	-	10	16,6	18,2	11,9
P.morg.	10	100	-	-	19	0	12,4	6,4
P.vulg.	10	100	-	-	12	16,6	59,4	28,2
Pyozyan.	60	100	-	-	102	16,6	178,7	6,9
Klebs.	10	50	90	-	19	63,2	91,2	31,3
s.faec.	10	0	0,97	-	103	5,8	65,2	4,2

Spalte 1 = Anzahl der getesteten Keime

Spalte 2 = Prozentualer Anteil von Keimen mit einer MIC über 250 mcg/ml

Spalte 3 = Arithmetisches Mittel der MIC-Werte aller sensiblen Keime (d.h. MIC unter 250 mcg/ml).

Spalte 4 = Standardabweichung

Aus Tabelle 32 ist ersichtlich, daß beide Antibiotika in ihrer Wirkung *E.coli* und *Proteus mirabilis* gegenüber als nahezu gleichwertig gelten können. Bei Infektionen mit *Proteus rettgeri*, *morganii* und *vulgaris* ist Anabactyl das absolut überlegene Mittel.

Klebsiellen sind beiden Antibiotika schwer zugänglich. Enterokokken sind meist Ampicillin-, aber selten Carbenicillin-empfindlich.

Bei *Pseudomonas aeruginosa* versagt Ampicillin, weswegen hier Anabactyl in hoher Dosis vorzuziehen ist.

Da die Bakteriämie in vielen Fällen und besonders die Urosepsis am häufigsten durch *E.coli* verursacht wird und mit Ampicillin ein relativ atoxisches Breitbandantibiotikum zur Verfügung steht, das zudem noch per os verabreicht werden kann, ist es empfehlenswert, zur Behandlung von Coliinfektionen Ampicillin zu verwenden.

Die Domäne des Carbenicillin liegt bei den Problemkeimen indolpositiven *Proteus* und *Pyozyaneus*. Aufgrund seiner geringen und erst bei höchster Dosis auftretenden Nebenwirkungen ist Anabactyl insbesondere wertvoll zur Therapie von *Pseudomonas*infektionen, da die ebenfalls wirksamen Medikamente Polymyxin B, Colistin und Gentamycin zu starke Toxizität besitzen.

Ist der Arzt jedoch gezwungen, eine schwere Sepsis sofort, ohne daß ein Antibiotogramm vorliegt, behandeln zu müssen, so ist in diesem Falle die Anwendung von Carbenicillin indiziert, da dieses Medikament ein breiteres Keimspektrum besitzt als Ampicillin.

6.4 Vergleich Röhrchenverdünnungstest - Blättchentest:

In 297 Fällen wurde parallel zum quantitativen Röhrchenverdünnungstest (RVT) der Agardiffusionstest durchgeführt.

Es zeigte sich, daß in Mainz die Ergebnisse beider Methoden in 83,5% der Fälle übereinstimmen.

Mit einer Fehlerquote von 16,5 % korrelieren die beiden Methoden etwas weniger gut als bei Neussel (12), der in 250 Vergleichen nur 10,8 % widersprüchliche Aussagen fand.

Bei der Disc-Methode ist die Wahl des Hemmhofdurchmessers zur Sensibilitätsgrenze entscheidend für eine Aussage über Resistenz oder Sensibilität des untersuchten Keimes. Neussel legte einen Hemmhofdurchmesser von 15 mm als Grenze zur Sensibilität zugrunde; in Mainz wurde bei einem Durchmesser über 12 mm für den betreffenden Keim Anabactyl-sensibel protokolliert.

7.

ZUSAMMENFASSUNG

Im quantitativen Röhrenverdünnungstest erwies sich Carbenicillin als wirksames Antibiotikum gegen 2/3 der getesteten E.coli.

- a) Klebsiellen, Citrobacter und Arizona sind mit 66 % resistenter Stämme die widerstandsfähigsten Keime.

Salmonella, Hafnia und Serratia waren leicht im Wachstum zu hemmen. Gute Erfolge darf man bei der Anabactylbehandlung von Infektionen mit Proteus mirabilis sowie Indolpositiven Proteus (morganii, rettgeri, vulgaris) erwarten.

Gegen Pyozyaneus wirkt Carbenicillin erst in sehr hohen Konzentrationen, jedoch waren nur 16,6 % der getesteten Stämme resistent.

Faecalstreptokokken sind einer Anabactyltherapie ebenfalls zugänglich. (siehe auch Diagramm 12)

- b) Naumann, Neussel, Rolinson und Sutherland finden für die obengenannten Keime weitgehend ein ähnliches Resistenzverhalten.

- c) Die Aussagen des Routineantibiogramms (Blättchentest) decken sich in Mainz in 83,5 % der Fälle mit denen des quantitativen Röhrenverdünnungstestes.

9. LITERATURVERZEICHNIS

1. ACRED, P., D.M.BROWN, E.T.KNUDSEN, G.N.ROLINSON, R.SUTHERLAND:
New Semi-synthetic Penicillin active against Pseudo=
monas pyocyanea. Nature, 215, 25-30 (1967)
2. ANALYTAB PRODUCTS , INC.:
API Instruction Manual For The Identification Of Entero=
bacteriaceae. Analytab Products, Inc., New York 1971
3. BRUMFITT, W., A.PERCIVAL, D.A.LEIGH:
Clinical and Laboratory Studies with Carbenicillin: A New
Penicillin Active Against Pseudomonas pyocyanea.
Lancet, London, 1, 1289-1293 (1967)
4. ERICSSON, H.M., J.C.SHERRIS:
Antibiotic Sensitivity Testing: Report of an International
Collaborative Study. Acta path. microbiol. scand., 217,
9-86 (1971)
5. FIEGEL, P., D.HÖFFLER:
Klinik und Pharmakologie Halbsynthetischer Penicilline.
(im Druck)
6. HÖFFLER, D. :
Antibakterielle Therapie bei Niereninsuffizienz.
Beecham Pharma GmbH, Mainz 1971
7. HÖFFLER, D., P.FIEGEL:
Antibakterielle Therapie bei Infektionen der Niere und
ableitenden Harnwege. (im Druck)
8. HÖFFLER, D., P.KOEPPE, P.FIEGEL:
Carbenicillin bei eingeschränkter Nierenfunktion.
(im Druck)

9. NAUMANN, P., R. HUBMANN:
Zur antibakteriellen Therapie urologischer Infektionen:
Übersichtsreferat zum gegenwärtigen Stand.
Der Urologe, 1, 16-22 (1968)
10. NAUMANN, P., J. KEMPF:
Carbenicillin: Experimentelle Studien zur antimikrobiellen
Aktivität und klinischen Pharmakologie.
Arzneimittel-Forsch., Aulendorf, 8, 1222-1233 (1969)
11. NEUSSEL, H.:
Kombinationswirkung von Carbenicillin und Gentamycin
auf Bacterium pyocyaneum.
Int.J.Clin.Pharmacol., 23, 273-276 (1969)
12. NEUSSEL, H.:
Sensibilitätsprüfung von Carbenicillin unter Routine=
bedingungen.
Das Ärztliche Laboratorium, 1, 9-16 (1971)
13. PETERSDORF, R.G., J.C. SHERRIS:
Methods and Significance of in Vitro Testing of Bacterial
Sensitivity to Drugs.
Amer.J.Med., 39, 766-779 (1965)
14. PFIZER DIAGNOSTICS TECHNICAL BULLETIN:
Antimicrobial Susceptibility Testing.
Pfizer Diagnostics Division, New York 1970
15. PHAIR, J.P., CH. WATANAKUNAKORN, TH. BANNISTER:
In Vitro Susceptibility of Pseudomonas aeruginosa to
Carbenicillin and the Combination of Carbenicillin and
Gentamycin.
Applied Microbiology, 3, 303-306 (1969)

16. ROLINSON, G.N., R. SUTHERLAND:
Carbenicillin, a new Semisynthetic Penicillin Active
Against *Pseudomonas aeruginosa*.
Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 286-213 (1967)
17. STANDIFORD, H., A.C. KIND, W.M.M. KIRBY:
Laboratory and Clinical Studies of Carbenicillin Against
Gram-negative Bacilli.
Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 286-291 (1968)
18. U.S. DEPARTMENT OF HEALTH , EDUCATION AND WELFARE:
Media and Tests for Differentiation of Enterobacteriaceae.
Public Health Service, Atlanta (Georgia) 1970
19. VACEK, V., M. WAGNEROVA:
On the Problem of Antibiotic Therapy of Infections
Caused by *Pseudomonas aeruginosa*.
Chemotherapy, 14, 303-321 (1969)

An dieser Stelle möchte ich Herrn Professor Dr. Ringelmann und Herrn Professor Dr. Höffler herzlich für das überlassene Thema sowie für Übernahme von Referat und Korreferat danken.

Die stete Bereitwilligkeit zur offenen Diskussion und persönlichen Aussprache über die fachlichen Belange hinaus halfen mir alle Schwierigkeiten, welche sich im Laufe der Arbeit ergaben, zu überwinden.

Ich danke auch allen technischen Assistentinnen des Institutes sowie deren Vorgesetzten, welche immer Verständnis hatten und durch kollegiales Verhalten das Arbeitsklima schafften, das entscheidend zum Gelingen der Arbeit beitrug.

L e b e n s l a u f

Als Sohn des Versicherungskaufmanns Heinz Goeschel und seiner Ehefrau Anni, geborene Gilcher, wurde ich, Udo Goeschel, am 10. Mai 1948 in Kusel geboren.

Von 1954 an besuchte ich die Volksschule meines Geburtsortes, dann, ab 1959 den mathematisch-naturwissenschaftlichen Zweig des Staatlichen Gymnasiums in Kusel, wo ich 1967 die Reifeprüfung ablegte.

Seit Wintersemester 1967/68 bin ich als Medizinstudent an der Johannes-Gutenberg-Universität in Mainz immatrikuliert.

Heimatanschrift:

6798 Kusel 2, Bledesbacher Str.7

Semesteranschrift:

6500 Mainz, Obere Zahlbacher Str.22

